



*Determinación y uso del linfograma
intraepitelial en el diagnóstico de la
enfermedad celíaca*

© 2026 Sociedad Española de Enfermedad Celíaca (SEEC).
Todos los derechos reservados.

Puede consultar o descargar este protocolo en www.seec.es

REDACCIÓN

- **Concepción Núñez.** Laboratorio de investigación en Genética de enfermedades complejas, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid.
- **Garbiñe Roy.** Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid.
- **Sergio Farrais.** Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

COLABORADORES

- **Emilio J Laserna.** Unidad de Investigación del Servicio de Aparato Digestivo y Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General de Tomelloso, Tomelloso.
- **Natalia López-Palacios.** Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid.
- **Javier Molina-Infante.** Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cáceres, Cáceres.
- **Cristina Serrano del Castillo.** Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

REVISORES EXTERNOS

- **Javier Cid.** Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña.
- **Aureli Esquerda.** Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.
- **María Gómez Rivas.** Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.
- **Montserrat Planella.** Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.
- **Mildred Fabiola Villegas.** Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

ÁMBITO DE APLICACIÓN

- Atención especializada
- Multicéntrico
- Implica a varias Unidades o Servicios

ACTIVIDAD A PROTOCOLIZAR

- Diagnóstico

PROFESIONALES IMPLICADOS

- Especialistas en Aparato Digestivo, Pediatría y otras especialidades médicas
- Inmunólogos y personal técnico de laboratorio

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	4
1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	5
2. POBLACIÓN DIANA	5
3. DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD A REALIZAR	5
4. DOCUMENTO TEÓRICO O CONCEPTUAL	6
4.1. Diagnóstico de enfermedad celíaca y limitaciones	6
4.2. Linfocitos intraepiteliales y enfermedad celíaca	6
4.2.1. Antecedentes	6
4.2.2. Subpoblaciones linfocitarias de interés	7
4.2.3. Caracterización por citometría de flujo y estudios previos.....	8
4.2.4. Patrones inmunofenotípicos, interpretación y valoración del linfograma intraepitelial...	9
4.3. Casos de interés.....	11
4.4. Incorporación del linfograma intraepitelial en los algoritmos diagnósticos	11
5. CONSIDERACIONES FINALES	12
6. DOCUMENTOS OPERATIVOS	13
6.1. Redacción e interpretación de informes.....	13
6.2. Procedimiento normalizado de trabajo “Determinación del linfograma intraepitelial por citometría de flujo”	14
7. RECURSOS NECESARIOS	18
8. BIBLIOGRAFÍA	18
ANEXO 1. ESPECIFICIDAD DEL LINFOGRAMA INTRAEPITELIAL EN POBLACIÓN ADULTA. .	21
ANEXO 2. MODELO DE INFORME PARA EL ESTUDIO DEL LINFOGRAMA INTRAEPITELIAL..	22
ANEXO 3. EJEMPLO DE INFORME DEL LINFOGRAMA INTRAEPITELIAL CUMPLIMENTADO.	24

LISTADO DE ABREVIATURAS

Anti-TG2	Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2
dH₂O	Agua destilada
DSG	Dieta sin gluten
DTT	Ditiotreitol
EC	Enfermedad celíaca
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético (<i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>)
FBS	Suero fetal bovino (<i>fetal bovine serum</i>)
HLA	Complejo Principal de Histocompatibilidad (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
IDCV	Inmunodeficiencia común variable
IgA	Inmunoglobulina A
LIEs	Linfocitos intraepiteliales
LR+	Razón de verosimilitud positiva (<i>positive likelihood ratio</i>)
PBS	Solución salina tamponada con fosfatos (<i>Phosphate-Buffered Saline</i>)
rpm	Revoluciones por minuto
RPMI	Medio de cultivo <i>Roswell Park Memorial Institute</i>
TG2	Transglutaminasa tisular tipo 2
TCR	Receptor de linfocito T (<i>T cell receptor</i>)

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

- El diagnóstico de enfermedad celíaca (EC) se lleva a cabo en individuos con sospecha clínica, ya sea por la presencia de síntomas o signos compatibles, o por pertenecer a grupos de riesgo. El abordaje diagnóstico es secuencial y se basa en algoritmos que incluyen principalmente la detección de marcadores serológicos específicos y la identificación de alteraciones histológicas, con el apoyo del estudio genético HLA en casos de diagnóstico incierto. No obstante, estas pruebas presentan limitaciones, existiendo situaciones clínicas que todavía constituyen un reto diagnóstico.
- El aumento de linfocitos en el epitelio intestinal constituye un rasgo característico, aunque no específico, de la EC.
- La citometría de flujo permite cuantificar y caracterizar el patrón de distribución de linfocitos intraepiteliales (LIEs) característico de la EC.
- El linfograma intraepitelial se basa en la identificación y cuantificación de dos subpoblaciones de LIEs: los que expresan el receptor de linfocito T $\gamma\delta$ (TCR $\gamma\delta^+$) y los que no expresan en la superficie celular la molécula CD3 (CD3s⁻). Ha demostrado una alta precisión diagnóstica en la EC activa, es decir, cuando existe atrofia en la segunda porción duodenal en presencia de exposición al gluten. Además, puede resultar de utilidad en otras formas de la enfermedad como la EC potencial (definida en las guías internacionales por la presencia persistente de serología anti-TG2 positiva, con mucosa normal [Marsh 0] o enteropatía de bajo grado [Marsh 1], en individuos con genética HLA compatible) y la EC ultracorta (definida por la presencia de atrofia vellositaria en bulbo duodenal, mientras la segunda porción del duodeno muestra Marsh 0 o Marsh 1), así como en pacientes con EC que han retirado el gluten de la dieta.
- La incorporación del linfograma intraepitelial a nuevos centros puede implementarse con facilidad, siempre que se cuente con la instrumentación y formación adecuada, tanto para su correcta estandarización y validación técnica como para su interpretación clínica e integración en la práctica asistencial.

2. POBLACIÓN DIANA

Cualquier paciente pediátrico o adulto al que se le vaya a realizar una endoscopia digestiva alta para el diagnóstico de EC (ver apartado 4.3).

3. DEFINICIÓN DE LA ACTIVIDAD A REALIZAR

1. Actualizar la vigencia de las diferentes herramientas de diagnóstico para EC y exponer brevemente sus limitaciones.
2. Revisar la información disponible en la literatura sobre la determinación del linfograma intraepitelial y su utilidad diagnóstica.
3. Informar acerca de las ventajas de incorporar la determinación del linfograma intraepitelial al estudio de la EC.
4. Elaborar un protocolo asistencial que establezca la información requerida para la correcta elaboración e interpretación de los informes del linfograma intraepitelial, así como las pautas y procedimientos para la determinación del linfograma en el laboratorio. Este protocolo será objeto de revisiones periódicas y se actualizará conforme a la nueva evidencia científica disponible.

4. DOCUMENTO TEÓRICO O CONCEPTUAL

4.1. Diagnóstico de enfermedad celíaca y limitaciones

El diagnóstico de EC en niños y adultos se fundamenta principalmente en la combinación de sospecha clínica, serología específica, estudio histológico mediante biopsia duodenal y análisis genético (HLA-DQ2/DQ8). En la práctica clínica, el diagnóstico es relativamente sencillo en pacientes con signos y síntomas sugestivos de EC, anticuerpos positivos y atrofia vellositaria. Incluso en la población pediátrica, las guías europeas permiten establecer el diagnóstico sin biopsia cuando los títulos de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2 (anti-TG2) de tipo IgA superan en ≥ 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN) confirmados en una segunda muestra sanguínea junto con anticuerpos anti-endomisio (EMA) positivos, dada la elevada correlación del título de anticuerpos con el daño intestinal [1]. La actualización de 2026 de la guía de la Sociedad Europea para el Estudio de la Enfermedad Celíaca (ESsCD, por sus siglas en inglés) permite también el diagnóstico sin biopsia en adultos < 45 años si los títulos de anti-TG2 superan en ≥ 10 veces el LSN confirmados en una segunda muestra sanguínea (sin necesidad de determinar los EMA), siempre que no existan datos de alarma, en centros de atención sanitaria especializada y sugiriendo una toma de decisiones compartida entre el clínico y el paciente [2]. No obstante, la interpretación del estudio serológico requiere considerar aspectos analíticos y clínicos que pueden influir en la precisión diagnóstica [3]. Además, en la práctica clínica existen escenarios en los que el diagnóstico requiere la realización de endoscopia y biopsias duodenales como títulos bajos de anticuerpos o serología negativa, así como otras situaciones complejas que pueden requerir herramientas diagnósticas complementarias, incluyendo la presencia de lesiones mucosas leves o parcheadas, y, en general, resultados discordantes entre las pruebas diagnósticas, así como el inicio de la dieta sin gluten (DSG) antes de iniciar o completar el proceso diagnóstico.

4.2. Linfocitos intraepiteliales y enfermedad celíaca

4.2.1. Antecedentes

El aumento de LIEs es uno de los hallazgos esenciales de la enteropatía celíaca. Ya en 1977, Ann Ferguson señalaba la utilidad y sensibilidad de contabilizar este parámetro en el diagnóstico histológico de esta patología [4]. Posteriormente, en la década de los 90, Savilahti et al. y Holm et al. resaltaron la importancia del aumento de los LIEs TCR $\gamma\delta^+$ como un parámetro de mayor especificidad en el diagnóstico y detección precoz de la EC, recomendando su inclusión en el estudio histopatológico de las biopsias duodenales obtenidas con fines diagnósticos [5, 6]. Sin embargo, ni la linfocitosis intraepitelial, como hallazgo más genérico [7], ni la elevación de los LIEs TCR $\gamma\delta^+$, como marcador característico en la EC, son exclusivos de esta patología y ambos pueden encontrarse ocasionalmente elevados en otras situaciones. Diversos trabajos, realizados principalmente mediante técnicas de inmunohistoquímica, han descrito valores elevados de LIEs TCR $\gamma\delta^+$ en alergias alimentarias, déficits de IgA sérica o inmunodeficiencia común variable (IDCV), parasitosis crónicas (giardiasis, criptosporidiasis...), gastroenteritis y síndromes de post-enteritis, alteraciones autoinmunes, uso de algunos fármacos como antagonistas selectivos de los receptores AT1 de la angiotensina II (sartanes) y estatinas [8-11]. No obstante, la relevancia clínica de estos hallazgos en el contexto del linfograma intraepitelial parece limitada, según los datos publicados hasta la fecha.

En la actualidad, los avances en el análisis de firmas moleculares (-ómicas) unicelulares y la incorporación de abordajes citométricos de alta dimensionalidad están permitiendo identificar y describir subtipos de LIEs con diversas funciones efectoras y/o de memoria que siguen una cinética guiada por el gluten, y que pueden convertirse en biomarcadores más específicos del proceso inmunológico celíaco subyacente [12-14].

4.2.2. Subpoblaciones linfocitarias de interés

El compartimento linfoide intraepitelial de una mucosa duodenal sin alteraciones comprende una fracción mayoritaria de estirpe T ($CD3^+$), que incluye los LIEs $CD8^+$ ($TCR\alpha\beta$ 50-75 %) y los LIEs $TCR\gamma\delta^+$ (<10 %); y una segunda fracción de LIEs que no expresan el marcador $CD3$ en superficie (LIEs $CD3_s^-$) (11-45 %), que incluye linfocitos innatos y precursores linfoides, y cuya función y origen son poco conocidos (Figura 1). La proporción de LIEs $CD3_s^-$ presenta variaciones fisiológicas relacionadas con la edad y es generalmente superior en la población pediátrica. Esta subpoblación $CD3_s^-$ es el origen de la expansión linfoide aberrante ($CD3_s^- CD3_{ic}^{intracito+}$) que caracteriza a la EC refractaria tipo II y cuya identificación también se realiza de forma preferente por citometría de flujo [15, 16]. Desde un punto de vista fenotípico, los LIEs son linfocitos residentes en tejido ($CD103^+$ como marcador de localización epitelial) que presentan un fenotipo activado efector-memoria ($CD69^+$, $CD38^+$, $CCR7^-$, $CD62L^-$) con expresión de receptores innatos de tipo Natural Killer (NKR) [17-20].

La primera alteración inmunitaria que se observa en este compartimento de LIEs en la EC es el aumento absoluto y relativo del número de LIEs $TCR\alpha\beta^+$ y $TCR\gamma\delta^+$. Ambas subpoblaciones se expanden en la EC activa. Sin embargo, mientras que los niveles de LIEs $TCR\alpha\beta^+$ correlacionan con la actividad de la enfermedad y descienden tras la retirada del gluten, el aumento de LIEs $TCR\gamma\delta^+$ se mantiene elevado tras la retirada del gluten en la gran mayoría de los pacientes evaluados. Por ello, los niveles de $TCR\gamma\delta^+$ constituyen un biomarcador característico (pero no patognomónico) de la enteropatía celíaca en todas sus formas clínicas. La segunda alteración significativa es el descenso drástico de los LIEs $CD3_s^-$, que muestran una reducción en las fases activas de la EC, recuperándose progresivamente tras retirar el gluten (marcador de integridad de la mucosa en EC) [18, 21].

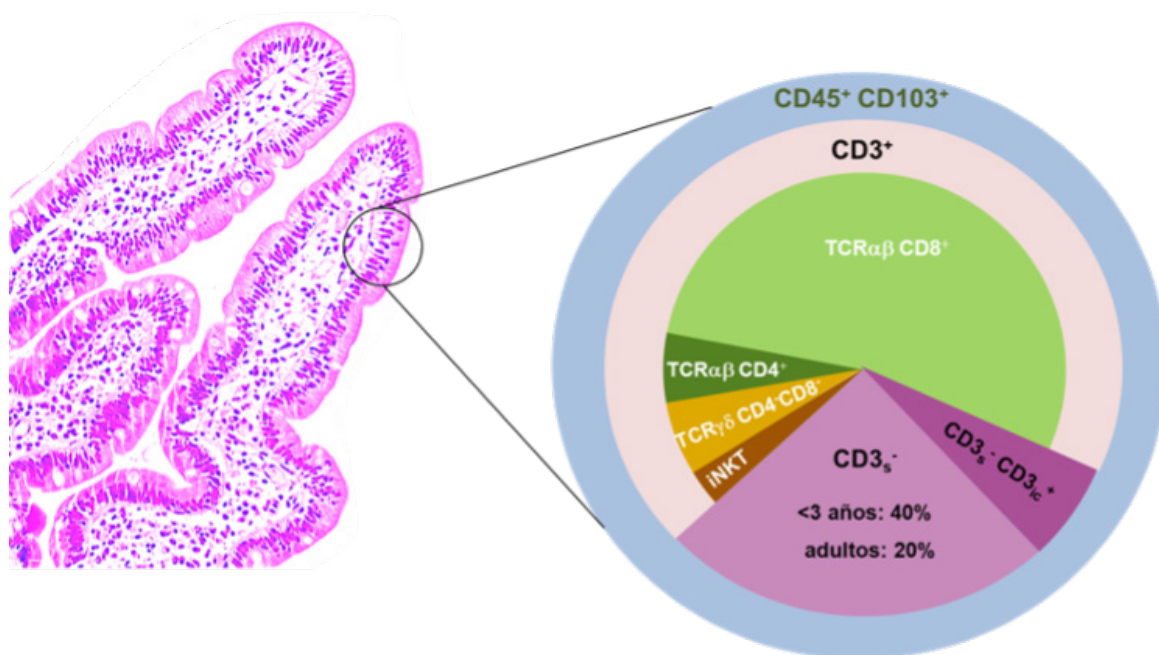


FIGURA 1. Compartimento linfoide intraepitelial de una mucosa duodenal sin alteraciones. s: superficie; ic: intracito.

Como referencia orientativa, en la Tabla 1 se indican los datos recogidos en la literatura de las subpoblaciones de LIEs $TCR\gamma\delta^+$ y $CD3_s^-$ analizadas por citometría de flujo en mucosa no celíaca.

TABLA 1. Valores observados por citometría de flujo en mucosa no celíaca.

Características	N	Grupo de edad	LIEs TCR $\gamma\delta^+$ (%)	LIEs CD3s $^-$ (%)	Estadístico reportado	Referencia
Pacientes sintomáticos ¹ con mucosa normal y serología negativa	112	Niños (12) y adultos (100)	5,3 $\pm$ 0,4	23,1 $\pm$ 1,0	Media $\pm$ SEM	[22]
Pacientes sintomáticos con mucosa normal y serología negativa	121	Niños y adultos	5,0 (0–22)	20 (1–90)	Mediana (Q1–Q3)	[23] ²
Pacientes sintomáticos con mucosa normal y anticuerpos anti-gliadina positivos ³	10	Niños	7,5 $\pm$ 9,8 11 (9)	42,4 $\pm$ 17,6 45,5 (34,75)	Media $\pm$ SD Mediana (IQR)	[24]
Pacientes sintomáticos ⁴ o cribado familiar, con mucosa normal y serología negativa	89	Adultos	6 (1–15)	NA	Mediana (rango)	[25]
Pacientes sintomáticos ⁵ con mucosa normal (464) o atrofia (6) ⁶ , y serología negativa	470	Niños	7,9 $\pm$ 6,0	30,9 $\pm$ 16,8	Media $\pm$ SD	[26]
Pacientes sintomáticos con mucosa normal y serología negativa	353	Adultos	4,8 (2,6–9,2)	15,5 (8,7–25,7)	Mediana (Q1–Q3)	[27]
Pacientes sintomáticos con enteritis linfocítica ⁷ y serología negativa	57	Adultos	5,5 (2,1–10,7)	10,9 (5,6–15,0)	Mediana (Q1–Q3)	[27]
Individuos sanos asintomáticos con serología negativa	23	Adultos	5,75 (1,7–8,6)	22,0 (16,7–26,4)	Mediana (Q1–Q3)	[28]
Pacientes con reflujo gastroesofágico y serología negativa	14	Adultos	3,95 (2,6–5,4)	24,85 (15,2–30,7)	Mediana (Q1–Q3)	[28]

IQR: rango intercuartílico; LIEs: linfocitos intraepiteliales; NA: dato no disponible en el estudio original; Q1-Q3: percentiles 25–75; SD: desviación estándar; SEM: error estándar de la media. ¹dispepsia o reflujo gastroesofágico (RGE) en adultos; dispepsia o anemia ferropénica refractaria en niños; ²Datos no publicados (comunicación personal); ³asintomáticos y seronegativos tras seguimiento; ⁴estomatitis aftosa, RGE, náuseas y dispepsia, dolor abdominal, diarrea u osteopenia; ⁵dolor abdominal, RGE, diarrea crónica inespecífica y síndrome postenteritis, anemia ferropénica o retraso crecimiento; ⁶diagnosticados de alergia alimentaria (2), infección por *Giardia lamblia* (1), deficiencia de IgA y diarrea (1), enfermedad por inclusión microvellosa (1) o diarrea intratable (1); ⁷en los pacientes con Marsh 1, la EC también se descartó en base a HLA no compatible y/o ausencia de respuesta a dieta sin gluten.

4.2.3. Caracterización por citometría de flujo y estudios previos

La citometría de flujo es una técnica de análisis multiparamétrico sencilla, rápida, precisa y reproducible, cuyo fundamento se basa en hacer pasar una suspensión de células alineadas a través de un haz de luz láser. Las células se marcan con anticuerpos monoclonales específicos conjugados con fluorocromos, dirigidos contra las moléculas de interés. Al incidir sobre cada una de las células, la luz se dispersa, proporcionando así información de la morfometría celular, y también excita los fluorocromos acoplados a los anticuerpos, que van a reconocer moléculas distintivas de los subtipos celulares. Esto permite definir fenotipos funcionales según el espectro de las emisiones lumínicas capturadas en los detectores del sistema.

La celularidad del epitelio de una biopsia duodenal se disgrega y libera fácilmente tras un sencillo proceso de agitación en un medio isotónico quelante y reductor (DTT/EDTA), constituyendo un sustrato adecuado para este tipo de análisis.

El análisis por citometría de flujo de la densidad de las subpoblaciones LIEs TCR $\gamma\delta^+$ y CD3s $^-$ se ha denominado **linfograma intraepitelial** [29].

La primera referencia de la utilidad diagnóstica del linfograma intraepitelial en la práctica clínica de rutina data del año 2000 de Camarero et al. [30]. Desde entonces, el uso de esta técnica con fines diagnósticos se ha implementado en numerosos centros hospitalarios nacionales e internacionales, demostrando una amplia reproducibilidad de los resultados y una alta eficiencia diagnóstica [22–27, 30–39]. Aunque inicialmente desarrollada en población pediátrica, su aplicación en adultos ha cobrado especial relevancia, mostrándose particularmente útil en el diagnóstico de casos complejos de EC, como aquellos con lesiones

leves (Marsh 1), formas seronegativas, pacientes con dermatitis herpetiforme o individuos que mantienen una DSG [32, 35, 38, 39], pero es necesario conocer las particularidades que pueden existir en estos casos.

4.2.4. Patrones inmunofenotípicos, interpretación y valoración del linfograma intraepitelial

El linfograma intraepitelial nos permite analizar comparativamente las densidades de las subpoblaciones LIEs $\text{TCR}\gamma\delta^+$ y $\text{CD}3^+$, identificándose diferentes patrones, que son una expresión del proceso inmunopatológico subyacente guiado por el gluten. La interpretación del linfograma intraepitelial dependerá del patrón observado y las condiciones de cada paciente:

- **Linfograma celíaco completo** % $\text{TCR}\gamma\delta^+$ elevado y % $\text{CD}3^+$ bajo. Es el linfograma característico de una EC activa. Una valoración conjunta de ambos parámetros, $\text{TCR}\gamma\delta^+$ y $\text{CD}3^+$, aporta la máxima exactitud diagnóstica en la EC, con especificidades en torno al 95-100 % y sensibilidades en torno al 65-95 %, según los datos recogidos en la bibliografía [22-27, 30-33, 35, 36].
- **Linfograma parcial:** aumento aislado del % $\text{TCR}\gamma\delta^+$, sin descenso de los LIEs $\text{CD}3^+$. En el linfograma parcial, se prioriza la sensibilidad, aunque a expensas de una menor especificidad. Es fundamental saber si el paciente consume gluten a la hora de interpretar este patrón:
 - Si ingiere gluten, hace muy poco probable una enteropatía celíaca activa. Sin embargo, no descarta una EC potencial ni EC ultracorta [26, 37], aunque tampoco se pueden descartar otros procesos que cursen con elevación aislada de $\text{TCR}\gamma\delta^+$. En el caso de la EC ultracorta, aunque la evidencia disponible es todavía limitada, los datos sugieren que la segunda porción duodenal puede mostrar únicamente elevación de LIEs $\text{TCR}\gamma\delta^+$, mientras que en el bulbo duodenal puede observarse un linfograma completo. En los pacientes sometidos a provocación con gluten, la interpretación del linfograma debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta tanto la duración de la provocación como el tiempo previo en DSG, ya que ambos factores pueden influir en el patrón observado. Si la exposición al gluten ha sido relativamente corta (≤ 8 semanas) puede aparecer un patrón parcial.
 - Si mantiene una DSG y existe un diagnóstico previo de EC, el linfograma parcial suele reflejar una respuesta adecuada al tratamiento dietético y la consiguiente recuperación de la mucosa intestinal, con recuperación de los LIEs $\text{CD}3^+$ hacia valores propios de una mucosa sin alteraciones. Sin embargo, en pacientes sin diagnóstico previo, este patrón presenta una menor exactitud diagnóstica. En estos casos, se recomienda considerar únicamente el porcentaje de $\text{TCR}\gamma\delta^+$ para optimizar la sensibilidad, pero asumiendo una reducción de la especificidad de la prueba, por lo que su interpretación debe contextualizarse siempre con el resto de hallazgos clínicos y analíticos disponibles.

La disminución aislada de los LIEs $\text{CD}3^+$, sin aumento de $\text{TCR}\gamma\delta^+$, no se considera un linfograma parcial con valor diagnóstico debido a su baja especificidad.

- **Linfograma no celíaco:** % $\text{TCR}\gamma\delta^+$ y % $\text{CD}3^+$ por debajo y por encima, respectivamente, de los puntos de corte establecidos. Este linfograma prácticamente excluye la EC activa, por tanto, en un paciente que consume gluten hace altamente improbable el diagnóstico de EC, aunque la exactitud diagnóstica dependerá de los puntos de corte seleccionados (ver valores de especificidad en Tabla 2 y Anexo 1). No obstante, puede estar presente en algunos pacientes con EC potencial. En pacientes que mantienen una DSG estricta y prolongada, este perfil de linfograma no permite excluir la EC de manera concluyente. De hecho, se ha descrito que el 20 % de los niños y el 10 % de los adultos en DSG muestran normalización de ambos parámetros considerando puntos de corte de elevada especificidad [26, 27]. Por ello, la interpretación de un linfograma no celíaco en pacientes con una DSG mantenida debe realizarse con prudencia y siempre en el contexto del resto de hallazgos clínicos, serológicos, genéticos e histológicos disponibles.

En la Tabla 2 se muestran distintos puntos de corte propuestos en la literatura y su influencia en los parámetros de exactitud diagnóstica del linfograma en dos series extensas de niños y adultos [26, 27]. De su interpretación se derivan distintas consideraciones:

- La evaluación conjunta de ambos parámetros, $\text{TCR}\gamma\delta^+$ y $\text{CD}3^+$, con los puntos de corte más restrictivos ($\text{TCR}\gamma\delta^+ \geq 14\%$ y $\text{CD}3^+ \leq 4\%$) ofrece la máxima exactitud diagnóstica, favoreciendo la especificidad sobre

la sensibilidad. Es la estrategia de elección cuando no se dispone de resultados de pruebas diagnósticas previas de EC.

- La elección de puntos de corte menos exigentes favorece la sensibilidad, a expensas de una menor especificidad y un descenso en la exactitud diagnóstica. Es útil en la búsqueda proactiva de una EC por sospecha clínica y/o analítica.
- El aumento aislado de los LIEs TCR $\gamma\delta^+$ reduce la exactitud diagnóstica de la prueba, al no ser patognómico de la EC, como se ha mencionado con anterioridad. Sin embargo, es el único parámetro observado en algunos casos de diagnóstico complejo como pacientes con lesiones histológicas leves o que se encuentran en DSG.

Por tanto, la elección de los puntos de corte debe adaptarse al contexto clínico y al objetivo diagnóstico. Se recomienda emplear inicialmente los puntos de corte que ofrecen mayor especificidad y, cuando la sospecha clínica o información disponible lo justifiquen, emplear puntos de corte menos restrictivos, teniendo en cuenta la consiguiente reducción de la especificidad. No obstante, la elección del punto de corte puede individualizarse en función del paciente y del equilibrio entre sensibilidad y especificidad que se pretenda alcanzar, dentro de los valores previamente validados por cada centro.

En el Anexo 1 se muestran los valores de especificidad obtenidos en población adulta para distintos puntos de corte. Estos valores se han estimado a partir de tres nuevas series amplias de controles, cuyos resultados se encuentran actualmente en proceso de publicación.

TABLA 2. Exactitud diagnóstica del linfograma intraepitelial para el diagnóstico de enfermedad celíaca (EC) activa y EC tras el inicio de la dieta sin gluten en población pediátrica y adulta [26, 27].

		LINFOGRAMA COMPLETO		LINFOGRAMA PARCIAL		
		TCRγδ ⁺ ≥14 % CD3s ⁻ ≤4 %	TCRγδ ⁺ ≥10 % CD3s ⁻ ≤10 %	TCRγδ ⁺ ≥14 %	TCRγδ ⁺ ≥10 %	
EC ACTIVA	NIÑOS	Sensibilidad (IC al 95 %)	0,89 (0,86-0,91)	0,99 (0,98-0,99)	0,95 (0,93-0,97)	0,99 (0,98-1,00)
		Especificidad (IC al 95 %)	1,00 (1,00-1,00)	0,99 (0,99-1,00)	0,83 (0,80-0,87)	0,71 (0,67-0,75)
		LR+	→ ∞	→ ∞	5,7	3,4
	ADULTOS	Sensibilidad (IC al 95 %)	0,79 (0,74-0,85)	0,94 (0,91-0,98)	0,84 (0,79-0,89)	0,95 (0,92-0,98)
		Especificidad (IC al 95 %)	0,98 (0,96-0,99)	0,91 (0,88-0,93)	0,86 (0,83-0,90)	0,77 (0,73-0,81)
		LR+	39,5	10,1	6,2	4,2
EC DIETA SIN GLUTEN	NIÑOS	Sensibilidad (IC al 95 %)	0,29 (0,20-0,39)	0,54 (0,44-0,65)	0,73 (0,64-0,82)	0,90 (0,84-0,96)
		Especificidad* (IC al 95 %)	1,00 (1,00-1,00)	0,99 (0,98-1,00)	0,83 (0,80-0,87)	0,71 (0,67-0,75)
		LR+	→ ∞	63,8	4,4	3,1
	ADULTOS	Sensibilidad (IC al 95 %)	0,45 (0,38-0,52)	0,77 (0,71-0,83)	0,87 (0,82-0,91)	0,93 (0,89-0,96)
		Especificidad* (IC al 95 %)	0,98 (0,96-0,99)	0,91 (0,88-0,93)	0,86 (0,83-0,90)	0,77 (0,73-0,81)
		LR+	20,7	8,1	6,4	4,2

LR+: razón de verosimilitud positiva (*positive likelihood ratio*). Datos obtenidos a partir del análisis de: niños (EC activa, N = 602; EC en dieta sin gluten, N = 92; controles, N = 470) y adultos (EC activa, N = 217; EC en dieta sin gluten, N = 195; controles, N = 413).
*Valores correspondientes a individuos sin EC en dieta con gluten.

4.3. Casos de interés

El linfograma intraepitelial constituye una herramienta diagnóstica complementaria de gran valor en el estudio de la EC, especialmente en aquellos contextos clínicos en los que las técnicas convencionales (serología, histología y genética HLA) no permiten alcanzar un diagnóstico definitivo, siendo de especial interés en los siguientes escenarios:

- **Serología positiva a títulos bajos:** pacientes con títulos discretamente elevados de anticuerpos específicos, donde existe la dificultad de discernir entre falsos positivos y verdaderas formas de EC. En este escenario, el linfograma intraepitelial añade un valor diferencial al identificar el perfil inmunofenotípico característico de la EC, permitiendo distinguir los casos compatibles con EC.
- **HLA-DQ2/DQ8 positivo con serología negativa y alta sospecha clínica de EC:** si se objetiva atrofia vellositaria en la biopsia duodenal, el perfil inmunofenotípico es fundamental para confirmar una EC seronegativa, ya que podría distinguir la EC de otras enteropatías con atrofia vellositaria de distinta etiología [38].
- **Lesiones histológicas leves (Marsh 1):** se trata de un hallazgo frecuente y poco específico en las biopsias duodenales, ya que el aumento de LIEs puede observarse en múltiples patologías y condiciones clínicas. La identificación de un perfil linfocitario característico mediante citometría de flujo refuerza el diagnóstico de EC potencial y puede orientar al clínico hacia un seguimiento más estrecho.
- **Lesiones limitadas al bulbo duodenal (EC ultracorta):** la interpretación de las biopsias del bulbo duodenal es compleja debido a las características particulares de la mucosa del bulbo, que puede llevar a errores diagnósticos si las muestras no son interpretadas por patólogos expertos. El estudio del linfograma intraepitelial permite optimizar el diagnóstico de la EC ultracorta, solventando esta limitación.
- **Pacientes en DSG que no desean o no pueden reintroducir el gluten:** en estos casos, el linfograma intraepitelial puede ser de utilidad si se detecta un patrón inmunofenotípico compatible con EC incluso en ausencia de exposición al gluten [27, 35]. De este modo, podría contribuir al diagnóstico en el contexto clínico adecuado, evitando la necesidad de una provocación con gluten y reduciendo los riesgos clínicos derivados de su reintroducción.

En resumen, el empleo del linfograma intraepitelial en casos complejos reduce el riesgo de errores diagnósticos y minimiza la necesidad de pruebas invasivas repetidas.

La persistencia de síntomas y de atrofia vellositaria en pacientes con EC, una vez confirmada una adecuada adherencia a la DSG, debe hacer sospechar una posible EC refractaria. En este contexto, el estudio de los LIEs por citometría de flujo adquiere especial relevancia, al permitir identificar poblaciones aberrantes de LIEs características de la EC refractaria tipo II. La detección de estas poblaciones requiere, sin embargo, la aplicación de protocolos específicos de inmunomarcaje que incluyen la evaluación de CD3 intracitoplasmático, así como otros marcadores necesarios para su adecuada caracterización [15].

4.4. Incorporación del linfograma intraepitelial en los algoritmos diagnósticos

Las guías de la ESSCD y de la ESPGHAN recomiendan la cuantificación de los LIEs o de los LIEs TCR $\gamma\delta^+$ como apoyo en casos de diagnóstico complejo de EC [1, 2, 40]. El *Protocolo para el Diagnóstico Precoz de la EC* publicado en 2018 incorporó por primera vez la determinación de los LIEs mediante citometría de flujo en un algoritmo diagnóstico nacional, destacando su utilidad en la EC seronegativa, en pacientes con enteropatía leve (Marsh 1 y 2), en situaciones de incertidumbre diagnóstica y en pacientes en DSG que no pueden o no desean realizar una reintroducción [41]. El protocolo para el Diagnóstico Precoz de la EC del 2026 reafirma el papel de esta técnica en el proceso diagnóstico, respaldado por la evidencia acumulada desde la edición anterior [42]. Sin embargo, siempre que haya indicación clínica de una biopsia diagnóstica, y la carga asistencial lo permita, se recomienda obtener una biopsia

adicional para el estudio del linfograma intraepitelial. Esta recomendación se basa en que los hallazgos histológicos no pueden predecirse a partir de los datos clínicos y analíticos, y en que la posibilidad de diagnosticar la EC sin biopsia en adultos en determinados escenarios [3, 42] previsiblemente concentrará una mayor proporción de casos de incertidumbre diagnóstica entre quienes requieren estudio histológico. Ambos aspectos refuerzan la conveniencia de disponer del linfograma intraepitelial en la evaluación inicial para facilitar el diagnóstico y evitar la necesidad de repetir procedimientos endoscópicos. Asimismo, facilita la interpretación de la prueba gracias a la experiencia acumulada en un espectro amplio de casos.

Aunque la evidencia disponible aún es limitada, los estudios en curso sugieren que la determinación del linfograma intraepitelial en biopsias del bulbo duodenal podría mejorar la precisión diagnóstica en la EC ultracorta. Por este motivo, en casos de serologías a título bajo, se recomienda considerar la obtención de muestras de ambas localizaciones para el análisis del linfograma.

La integración del linfograma intraepitelial en los algoritmos diagnósticos de EC permite aumentar la precisión diagnóstica, especialmente en escenarios complejos, consolidándose como una herramienta esencial en el diagnóstico de esta enfermedad.

5. CONSIDERACIONES FINALES

1. El aumento de LIEs TCR $\gamma\delta^+$ de forma permanente es característico de la EC, y su valoración conjunta con los LIEs CD3 s^- puede ser de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la EC en todas sus formas clínicas (EC activa, EC potencial, EC ultracorta, EC seronegativa y DSG), así como en el diagnóstico diferencial con otros procesos intestinales.
2. Las diferencias entre los diversos estudios en relación a los cálculos de la exactitud diagnóstica del linfograma pueden deberse a varios factores, entre los que destacan:
 - a. Los puntos de corte elegidos para los parámetros TCR $\gamma\delta^+$ y CD3 s^- , en función del equilibrio deseado entre sensibilidad y especificidad.
 - b. Las características de la cohorte empleada como grupo de referencia, que pueden incluir desde individuos completamente sanos hasta sujetos a los que se realiza una biopsia por sospecha clínica y/o despistaje diagnóstico en los que se descarta la EC por ausencia de lesión histológica y anticuerpos anti-TG2.
3. El linfograma intraepitelial no debe emplearse como prueba única o independiente para el diagnóstico sino como una herramienta complementaria cuyos resultados deben interpretarse de forma integrada con la información clínica y resto de pruebas disponibles del paciente.
4. En citometría de flujo, los valores reflejados pueden presentar ligeras variaciones dependiendo del número de eventos adquiridos y/o la estrategia de selección de las poblaciones de interés. Por este motivo, cuando los porcentajes observados se encuentran muy próximos a los puntos de corte establecidos, se desaconseja emitir interpretaciones concluyentes. En su lugar, se recomienda advertir sobre la proximidad a dichos umbrales y tenerlo en cuenta al valorar esos resultados.
5. Existe un grupo de pacientes adultos que muestran un linfograma celíaco completo a pesar de carecer de serología específica y atrofia (biopsia duodenal con Marsh 0 o Marsh 1). Resulta llamativo que muchos de estos pacientes muestran una respuesta clínica favorable a la DSG, lo que plantea dudas sobre si deben ser considerados o no como casos de EC seronegativa. Este grupo no se ha tenido en cuenta a la hora de calcular los valores de especificidad del linfograma intraepitelial indicados en este protocolo.

6. DOCUMENTOS OPERATIVOS

6.1. Redacción e interpretación de informes

Los informes del linfograma intraepitelial deben incluir información suficiente que demuestre que la metodología se ha desarrollado correctamente, así como los datos necesarios para permitir la interpretación clínica adecuada.

Datos que se deben incluir en el informe:

- **Fecha de recogida de muestra y fecha de procesamiento.** En su defecto, deberá indicarse si el procesamiento y adquisición en el citómetro de flujo se realizaron antes o después de las 24-30 horas posteriores a la extracción. Si se realizan después de 24-30 horas, deberá especificarse el medio y las condiciones de conservación de la muestra (p. ej., medio de cultivo completo, solución salina...), ya que pueden influir en la calidad e interpretación de los resultados.
- **Anticuerpos monoclonales utilizados:** anti-CD3, anti-CD45, anti-CD103, anti-TCR $\gamma\delta$ (añadir cualquier otro que se haya empleado). Será opcional añadir el fluorocromo asociado a cada anticuerpo y el clon.
- **Parámetros que definen el linfograma intraepitelial:**
 - Porcentaje de LIEs TCR $\gamma\delta^+$ respecto al total de LIEs
 - Porcentaje de linfocitos CD3 $^+$ respecto al total de LIEs
- **Conclusión o Valoración.** En el Anexo 2 se muestra cómo valorar los resultados obtenidos en función de los dos parámetros considerados.

Es muy importante acompañar la valoración de los puntos de corte en los que se basa, indicando la sensibilidad y especificidad de los mismos, ya sea obtenida en el propio laboratorio, si se dispone de datos suficientes para ello (muestra representativa y de tamaño adecuado), de acuerdo a la bibliografía existente o a la mostrada en la Tabla 2 o Anexo 1.

La valoración ha de hacer alusión al tipo de dieta del paciente y, en caso de pacientes de elevada edad, se puede alertar de que la subpoblación TCR $\gamma\delta^+$ puede descender ligeramente a partir de los 70 años [36].

Se debe añadir un comentario indicando que los resultados del linfograma intraepitelial deben valorarse integrados con el resto de pruebas diagnósticas.

Por tanto, la elaboración de un informe requiere disponer de cierta información que debería acompañar la solicitud de esta prueba:

Información necesaria:

- Edad del paciente.
- Tipo de dieta en el momento de la endoscopia digestiva alta:
 - Dieta con gluten. En caso de tratarse de una provocación con gluten, deberá indicarse que el paciente se encuentra en provocación, así como la duración de la misma y el tiempo en DSG previo a su inicio.
 - DSG.

Información recomendada:

- Motivo de la sospecha clínica: síntomas o signos, resultados de la serología para EC, pertenencia a grupos de riesgo, etc.
- Enfermedades concomitantes.
- Antecedentes clínicos y tratamientos relevantes.

Si se obtienen biopsias de distintas localizaciones (segunda porción duodenal y bulbo duodenal), el informe deberá especificar claramente los valores correspondientes a cada una de ellas por separado. En caso de existir discrepancias entre ambas, estas deberán indicarse y deberá proporcionarse una valoración conjunta de los resultados. Estas discrepancias podrían observarse fundamentalmente en la EC ultracorta, en la que el bulbo duodenal puede constituir, en ocasiones, la única localización que presenta un linfograma celíaco completo.

En el **Anexo 2**, al final de este documento, se incluye un modelo de informe con instrucciones para su elaboración. En el **Anexo 3** se presenta un ejemplo de informe cumplimentado a partir de resultados concretos.

6.2. Procedimiento normalizado de trabajo "Determinación del linfograma intraepitelial por citometría de flujo"

Objetivo

Análisis de biopsia duodenal por citometría de flujo para la determinación del denominado linfograma intraepitelial, empleado en el diagnóstico de la EC.

El análisis consistirá en la determinación de dos parámetros:

- Porcentaje de LIEs TCR $\gamma\delta$ ⁺
- Porcentaje de LIEs CD3⁺

Consideraciones previas

- Recoger la biopsia destinada a la determinación del linfograma antes de las muestras requeridas para el análisis de Anatomía Patológica, a fin de evitar la contaminación con formol. En caso de obtener muestras de bulbo y duodeno distal, cada una deberá recogerse en un tubo independiente y correctamente etiquetado.
- La biopsia ha de ser recogida en medio completo (ver reactivos) con el fin de preservar la viabilidad de las células que componen la muestra. También se puede efectuar la recogida en PBS (*Phosphate-Buffered Saline*) si el procesamiento se va a realizar próximo a la extracción (< 2 horas).
- Si no se puede procesar la muestra en el momento de la recogida o se va a proceder a su envío a otro centro, debe conservarse en medio completo a 4 °C hasta su procesamiento y análisis, que puede realizarse hasta 24-30 h más tarde de la toma de muestra.
- No se requiere esterilidad. Sin embargo, es necesario abrir en cabina de flujo laminar todo aquello que deba mantenerse estéril para otros usos (por ejemplo, los reactivos necesarios para la preparación de medio completo).
- Se recomienda realizar la puesta a punto del procesamiento y análisis de las muestras en paralelo con un centro con experiencia, con el fin de verificar la correcta ejecución del procedimiento y asegurar la fiabilidad de los resultados y la adecuada aplicación de los puntos de corte.

Recursos materiales del laboratorio de procesamiento de muestras

1. Equipamiento:

- Rotor circular
- Phmetro
- Agitador tipo vórtex
- Centrífuga adaptada a los tubos que se precisen (por ejemplo, tubos cónicos de 10 mL y tubos de citometría)
- Citómetro de flujo y programa de análisis

2. Material fungible:

- Tubos de citometría
- Tubos para el procesamiento de las muestras

3. Reactivos:

- Medio completo (RPMI suplementado)
- DTT 0,1 M
- EDTA 0,1 M
- PBS
- Anticuerpos monoclonales: anti-CD103, anti-TCR $\gamma\delta$, anti-CD3 y anti-CD45 humanos.

Los anticuerpos pueden conjugarse con diferentes fluorocromos y proceder de distintas casas comerciales, en función de la disponibilidad o de las características específicas del citómetro utilizado. A continuación, se indica la combinación más ampliamente utilizada:

- Anti-CD103-FITC humano (clon Ber-ACT8) (BD Pharmingen™, ref. 550259)
- Anti-TCR $\gamma\delta$ -PE humano (clon 11F2) (BD, ref. 333141)
- Anti-CD3-PerCP humano (clon SK7) (BD, ref. 345766)
- Anti-CD45-APC humano (clon HI30) (BD, ref. 340910)

Preparación de soluciones

- **Medio completo:** RPMI 1640 1x suplementado con 10 % suero fetal bovino (FBS) descomplementado y 1 % glutamina 200 mM. Es opcional añadir 1 % penicilina (10.000 U/mL)/estreptomicina (10.000 U/mL)). El FBS se puede adquirir descomplementado o mantener el suero en el baño a 56 °C durante 1 hora.
- **Preparación de 100 mL:** a 89 mL de RPMI suplementado se añaden 10 mL de FBS descomplementado y 1 mL de glutamina. En caso de emplear penicilina/estreptomicina, añadir 1 mL y emplear 88 mL de RPMI.
NOTA: se recomienda repartir el medio completo en alícuotas de 5 mL en tubos estériles que se emplearán en el estudio de cada biopsia.
- **EDTA 0,1 M:** pesar 1,46 g de EDTA y añadir 30 mL de dH₂O. Diluir con ayuda de un agitador magnético y ajustar a pH=7 (puede ser difícil que se lleve a cabo la disolución si no tiene el pH adecuado). Una vez ajustado, enrasar a 50 mL con dH₂O.
NOTA: se recomienda conservar un tiempo máximo de dos meses.

Conservación

- FBS: puede conservarse a 4 °C durante 2-4 semanas. Para períodos prolongados, se recomienda conservar en alícuotas de 10 mL a -20 °C.
- DTT: debe conservarse en alícuotas a -20 °C.
- EDTA: se conserva a T ambiente.
- Glutamina: debe conservarse en alícuotas a -20 °C.
- Medio completo: una vez preparado, el medio completo se mantiene estable un tiempo aproximado de 2 semanas a 4 °C. Para períodos prolongados, se recomienda conservar en alícuotas de 5-10 mL a -20 °C.

Métodos

El procedimiento a seguir tras la recepción de la muestra consta de los siguientes pasos:

- En caso de no recibir la muestra en medio completo, transferir la biopsia a un tubo estéril con 5 mL de medio completo (RPMI suplementado).
- Añadir 50 μ L de DTT 0,1 M y 50 μ L de EDTA 0,1 M.

IMPORTANTE: para un volumen de 5 mL de medio completo, no se puede emplear un tubo de menos de 10 mL porque es necesario el movimiento mecánico que se genera durante la rotación para el correcto desprendimiento de los LIEs. En caso de emplear un volumen mayor, todos los reactivos deberían aumentar proporcionalmente y debería emplearse un tubo de mayor volumen para llevar a cabo el procesamiento.

- Cerrar bien el tubo y poner en el rotor circular durante 45-90 min a 12 rpm. Comprobar regularmente que la biopsia no se haya adherido a las paredes del tubo, lo que podría interferir con el movimiento necesario para el correcto desprendimiento de los LIEs.

NOTA: se puede emplear un método de disgregación alternativo al descrito, siempre que haya sido previamente validado, dado que las condiciones de disgregación pueden ser críticas para garantizar una adecuada recuperación de los LIEs.

- Dejar reposar aproximadamente 1 min para que el tejido procesado se vaya al fondo del tubo, y a continuación recoger todo el sobrenadante con una pipeta Pasteur y transferir a un tubo cónico de 5-15 mL.

IMPORTANTE: recoger cuidadosamente el sobrenadante, que contiene la suspensión celular generada tras la disgregación, evitando arrastrar los restos de biopsia.

- Centrifugar 5 min a 1600 x rpm.
- Decantar el sobrenadante y resuspender el *pellet* en 250-500 µL de medio RPMI completo.
- Pipetear 150-200 µL del volumen de células resuspendido y pasarlo a un tubo de citometría.

NOTA: el volumen puede variar en función del tamaño de la biopsia.

- Añadir los anticuerpos monoclonales en las cantidades adecuadas según indicaciones de la casa comercial. En caso de emplear los del ejemplo indicado, las cantidades recomendadas son las siguientes:
 - 5 µL de anti-**CD103-FITC**
 - 5 µL de anti-**TCRγδ-PE**
 - 5 µL de anti-**CD3-PerCP**
 - 5 µL de anti-**CD45-APC**

NOTA: los anticuerpos se conservan a 4 °C y es necesario agitar cada uno con vórtex antes de su uso. Una vez añadidos todos los anticuerpos, también se debe agitar con vórtex.

- Incubar 20-30 min a 4 °C en oscuridad, ajustando las condiciones de incubación a las recomendadas para los anticuerpos monoclonales empleados.
- Añadir 3 mL de PBS y centrifugar 5 minutos a 1600 x rpm.
- Decantar el sobrenadante y resuspender el *pellet* en PBS para obtener un volumen final de 300-400 µL.
- Adquirir en el citómetro tras golpear suavemente con el dedo la parte inferior del tubo para resuspender bien las células.

IMPORTANTE: es fundamental tener en cuenta el número de eventos CD45⁺ analizados. Se recomienda que este sea, al menos, de 2.000, y que preferentemente se adquieran entre 4.000-8.000 eventos CD45⁺ totales. Además, el porcentaje de LIEs CD45⁺ que coexpresan CD103⁺ debe ser superior al 80 %, de lo contrario, no puede garantizarse que la muestra corresponda a una fracción epitelial representativa. Con un número de eventos CD45⁺ inferior a 1.000, se recomienda informar la muestra como insuficiente para su valoración. Con un porcentaje de células CD45⁺ CD103⁺ inferior al 80%, los resultados deben interpretarse con cautela y, en caso de informarse, se deberá hacer constar esta limitación.

Estrategia de análisis

El análisis de la muestra adquirida en el citómetro para determinar el linfograma intraepitelial se lleva cabo de acuerdo con la siguiente estrategia de análisis (Figura 2):

- Se seleccionan las células CD45 positivas (CD45⁺) de baja complejidad (SSC bajo).
- Se seleccionan los *singlets* de acuerdo a los parámetros requeridos en cada citómetro (en el CytoFLEX de Beckman Coulter y en el FACSCanto II y FACSLyric de BD Biosciences se enfrenta FSC-A a FSC-H).
- Se hace un plot que enfrente CD45 a CD103 para seleccionar la población doble positiva, que identifica los linfocitos CD45⁺ del epitelio intestinal. Esta selección constituye lo que denominaremos LIEs totales.

NOTA: se puede seleccionar la población CD45⁺ total sin discriminar las células CD103⁺, siempre que se haya verificado previamente que el porcentaje de células CD45⁺ CD103⁺ se encuentre dentro de los valores recomendados (≥80 %), ya que, en estas condiciones, ambas estrategias ofrecen una interpretación similar del linfograma.

- Las siguientes *gates* se establecen partiendo de los LIEs totales:
 - Plot enfrentando CD3 a TCRγδ. Se selecciona la población doble positiva CD3 TCRγδ, que constituye la denominada población **TCRγδ⁺**.
 - Plot enfrentando CD3 a CD103. Se selecciona la población CD3 negativa CD103 positiva, que constituye la denominada población **CD3s⁻**.

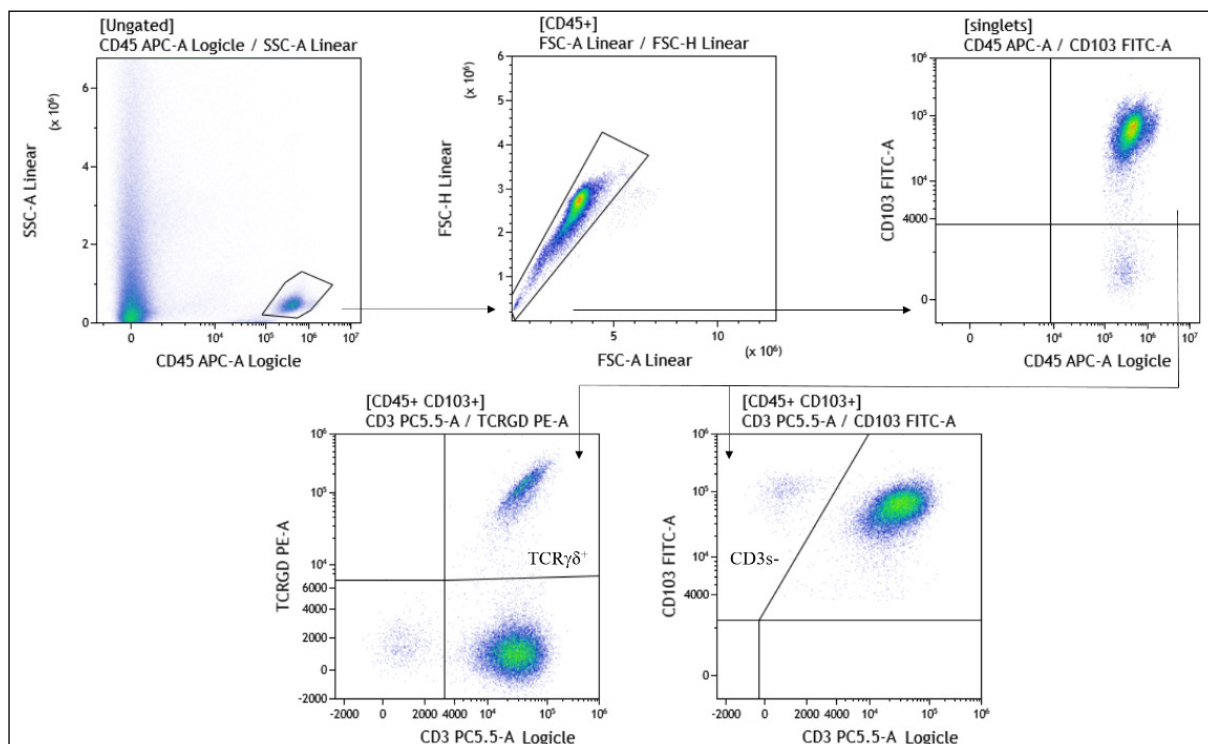


FIGURA 2. Estrategia de gating para la selección de las dos subpoblaciones celulares que conforman el linfograma intraepitelial.

En la Figura 3 se muestran tres ejemplos de linfogramas característicos de mucosa no celíaca, EC activa y EC en pacientes que mantienen una DSG.

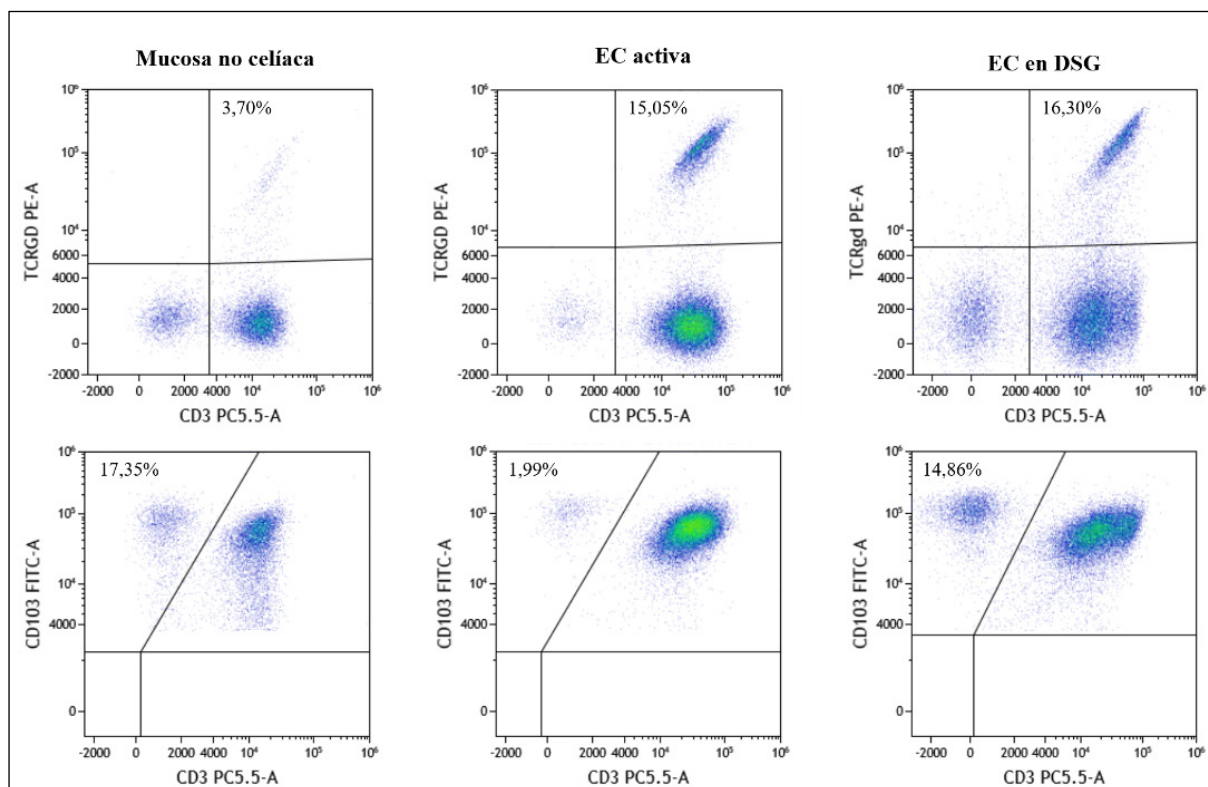


FIGURA 3. Ejemplos de patrones del linfograma intraepitelial según el tipo de paciente estudiado. DSG: dieta sin gluten.

7. RECURSOS NECESARIOS

Se trata de un protocolo que pretende guiar la asistencia clínica y la toma de decisiones diagnósticas en pacientes estudiados por sospecha de EC. Se especifican a continuación los recursos mínimos para el desarrollo del protocolo.

- Local
- Personal
- Material clínico-diagnóstico
- Recursos económicos

Local

El presente protocolo se aplica al ámbito de atención especializada con médicos de distintas especialidades, preferencialmente gastroenterología pediátrica o de adultos, enfocadas al diagnóstico de EC y otras patologías relacionadas con el gluten. Esta atención puede prestarse en centros sanitarios del entorno público o privado.

Personal

Los centros que se adhieran al protocolo deberían contar con gastroenterólogos, inmunólogos y patólogos expertos en patología digestiva.

Material clínico-diagnóstico

La aplicación del protocolo precisa de:

1. Unidad de Endoscopia Digestiva con el equipamiento adecuado para realización de endoscopia digestiva alta y toma de biopsias.
2. Material de laboratorio para estudio del linfograma intraepitelial.
3. Acceso a un citómetro de flujo y manejo del mismo para la puesta a punto del protocolo de adquisición de las muestras y de análisis.

Recursos económicos

El manejo clínico diagnóstico incluyendo la determinación del linfograma intraepitelial según el protocolo presentado precisa de las unidades, los recursos humanos y de laboratorio incorporados en cartera de servicio de hospitales y clínicas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G *et al*: **European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020**. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020, **70**(1):141-156.
2. Al-Toma A, Zingone F, Branchi F, Schieppati A, Malamut G, Canova C, Rosato I, Ocagli H, Trott N, Elli L *et al*: **European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part 1: Diagnostic Approach**. *United European Gastroenterol J* 2025.
3. Alex A, Hong AS, Dimmock M, Zaman MI, Adam M, Wild G, Penny HA, Sanders DS, Whiting P, Elwenspoek MMC *et al*: **Nationwide survey of coeliac disease serology testing in the UK**. *BMJ Open Gastroenterol* 2025, **12**(1).
4. Ferguson A: **Intraepithelial lymphocytes of the small intestine**. *Gut* 1977, **18**(11):921-937.
5. Holm K, Maki M, Savilahti E, Lipsanen V, Laippala P, Koskimies S: **Intraepithelial gamma delta T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease**. *Lancet* 1992, **339**(8808):1500-1503.
6. Savilahti E, Arato A, Verkasalo M: **Intestinal gamma/delta receptor-bearing T lymphocytes in celiac disease and inflammatory bowel diseases in children. Constant increase in celiac disease**. *Pediatr Res* 1990, **28**(6):579-581.
7. Walker MM, Murray JA: **An update in the diagnosis of coeliac disease**. *Histopathology* 2011, **59**(2):166-179.
8. Esteve M, Temino R, Carrasco A, Batista L, Del Val A, Ble M, Santaolara S, Molina-Infante J, Soriano G, Agudo S *et al*: **Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: A population-based study**. *Dig Liver Dis* 2016, **48**(2):154-161.

9. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, Maki M: **Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome.** *Am J Gastroenterol* 1999, **94**(4):1042-1046.
10. Kokkonen J, Holm K, Karttunen TJ, Maki M: **Children with untreated food allergy express a relative increment in the density of duodenal gammadelta+ T cells.** *Scand J Gastroenterol* 2000, **35**(11):1137-1142.
11. Spencer J, Isaacson PG, MacDonald TT, Thomas AJ, Walker-Smith JA: **Gamma/delta T cells and the diagnosis of coeliac disease.** *Clin Exp Immunol* 1991, **85**(1):109-113.
12. Abadie V, Han AS, Jabri B, Sollid LM: **New Insights on Genes, Gluten, and Immunopathogenesis of Celiac Disease.** *Gastroenterology* 2024, **167**(1):4-22.
13. Kornberg A, Botella T, Moon CS, Rao S, Gelbs J, Cheng L, Miller J, Bacarella AM, Garcia-Vilas JA, Vargas J et al: **Gluten induces rapid reprogramming of natural memory alphabeta and gammadelta intraepithelial T cells to induce cytotoxicity in celiac disease.** *Sci Immunol* 2023, **8**(85):eadf4312.
14. Mayassi T, Ladell K, Gudjonson H, McLaren JE, Shaw DG, Tran MT, Rokicka JJ, Lawrence I, Grenier JC, van Unen V et al: **Chronic Inflammation Permanently Reshapes Tissue-Resident Immunity in Celiac Disease.** *Cell* 2019, **176**(5):967-981 e919.
15. Garcia-Hoz C, Crespo L, Lopez N, De Andres A, Rios Leon R, Santon A, Garriga M, Butz E, Leon F, Roy Arino G: **The Intracellular Intensity of CD3 on Aberrant Intraepithelial Lymphocytes Is a Prognostic Factor of the Progression to Overt Lymphoma in Refractory Celiac Disease Type II (Pre-Enteropathy-Associated T Cell Lymphoma).** *Dig Dis* 2020, **38**(6):490-499.
16. Verbeek WH, Goerres MS, von Blomberg BM, Oudejans JJ, Scholten PE, Hadithi M, Al-Toma A, Schreurs MW, Mulder CJ: **Flow cytometric determination of aberrant intra-epithelial lymphocytes predicts T-cell lymphoma development more accurately than T-cell clonality analysis in Refractory Celiac Disease.** *Clin Immunol* 2008, **126**(1):48-56.
17. Bartolome-Casado R, Landsverk OJB, Chauhan SK, Richter L, Phung D, Greiff V, Risnes LF, Yao Y, Neumann RS, Yaqub S et al: **Resident memory CD8 T cells persist for years in human small intestine.** *J Exp Med* 2019, **216**(10):2412-2426.
18. Eiras P, Roldan E, Camarero C, Olivares F, Bootello A, Roy G: **Flow cytometry description of a novel CD3-/CD7+ intraepithelial lymphocyte subset in human duodenal biopsies: potential diagnostic value in coeliac disease.** *Cytometry* 1998, **34**(2):95-102.
19. Iversen R, Sollid LM: **The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease.** *Annu Rev Pathol* 2023, **18**:47-70.
20. Mayassi T, Jabri B: **Human intraepithelial lymphocytes.** *Mucosal Immunol* 2018, **11**(5):1281-1289.
21. Spencer J, MacDonald TT, Diss TC, Walker-Smith JA, Ciclitira PJ, Isaacson PG: **Changes in intraepithelial lymphocyte subpopulations in coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine).** *Gut* 1989, **30**(3):339-346.
22. Calleja S, Vivas S, Santiuste M, Arias L, Hernando M, Nistal E, Casqueiro J, Ruiz de Morales JG: **Dynamics of non-conventional intraepithelial lymphocytes-NK, NKT, and gammadelta T-in celiac disease: relationship with age, diet, and histopathology.** *Dig Dis Sci* 2011, **56**(7):2042-2049.
23. Valle J, Morgado JMT, Ruiz-Martin J, Guardiola A, Lopes-Nogueras M, Garcia-Vela A, Martin-Sacristan B, Sanchez-Munoz L: **Flow cytometry of duodenal intraepithelial lymphocytes improves diagnosis of celiac disease in difficult cases.** *United European Gastroenterol J* 2017, **5**(6):819-826.
24. Saborido R, Martinon N, Regueiro A, Crujeiras V, Eiras P, Leis R: **Intraepithelial lymphocyte immunophenotype: a useful tool in the diagnosis of celiac disease.** *J Physiol Biochem* 2018, **74**(1):153-158.
25. Nijeboer P, van Gils T, Reijm M, Ooijevaar R, Lissenberg-Witte BI, Bontkes HJ, Mulder CJJ, Bouma G: **Gamma-Delta T Lymphocytes in the Diagnostic Approach of Coeliac Disease.** *J Clin Gastroenterol* 2019, **53**(5):e208-e213.
26. Camarero C, De Andres A, Garcia-Hoz C, Roldan B, Muriel A, Leon F, Roy G: **Assessment of Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Composition (Lymphogram) for Accurate and Prompt Diagnosis of Celiac Disease in Pediatric Patients.** *Clin Transl Gastroenterol* 2021, **12**(11):e00426.
27. Garcia-Hoz C, Crespo L, Pariente R, De Andres A, Rodriguez-Ramos R, Roy G: **Intraepithelial Lymphogram in the Diagnosis of Celiac Disease in Adult Patients: A Validation Cohort.** *Nutrients* 2024, **16**(8).
28. Martin-Cardona A, Carrasco A, Ferrer C, Gonzalez-Minguez C, Luizaga-Velasco L, Tarroch X, Gonzalez-Puglia G, Tristan E, Cardozo-Rembado NB, Pallares N et al: **Histology of the Upper Gastrointestinal Tract, Morphometry and Lymphocyte Subpopulations of the Duodenal Mucosa: Insights from Healthy Individuals.** *Int J Mol Sci* 2025, **26**(3).
29. Leon F: **Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease.** *J Immunol Methods* 2011, **363**(2):177-186.
30. Camarero C, Eiras P, Asensio A, Leon F, Olivares F, Escobar H, Roy G: **Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease: permanent changes in CD3-/CD7+ and T cell receptor gammadelta subsets studied by flow cytometry.** *Acta Paediatr* 2000, **89**(3):285-290.
31. Basu K, Creasey H, Bruggemann N, Stevens J, Bloxham D, Woodward JM: **Diagnosis of coeliac disease by flow cytometry of intraepithelial lymphocytes: a new 'gold' standard?** *Frontline Gastroenterol* 2022, **13**(2):119-125.

32. Fernandez-Banares F, Carrasco A, Garcia-Puig R, Rosinach M, Gonzalez C, Alsina M, Loras C, Salas A, Viver JM, Esteve M: **Intestinal intraepithelial lymphocyte cytometric pattern is more accurate than subepithelial deposits of anti-tissue transglutaminase IgA for the diagnosis of celiac disease in lymphocytic enteritis.** *PLoS One* 2014, **9**(7):e101249.
33. Fernandez-Banares F, Carrasco A, Martin A, Esteve M: **Systematic Review and Meta-Analysis: Accuracy of Both Gamma Delta+ Intraepithelial Lymphocytes and Coeliac Lymphogram Evaluated by Flow Cytometry for Coeliac Disease Diagnosis.** *Nutrients* 2019, **11**(9).
34. Gutierrez-Rios L, Calafat M, Pascual I, Roig C, Teniente-Serra A, Verges L, Gonzalez-Munoz C, Vayreda E, Vazquez D, Gordillo J *et al*: **The Usefulness of Intraepithelial Lymphocyte Immunophenotype Testing for the Diagnosis of Coeliac Disease in Clinical Practice.** *Nutrients* 2024, **16**(11).
35. Martin-Cardona A, Carrasco A, Arau B, Vidal J, Tristan E, Ferrer C, Gonzalez-Puglia G, Pallares N, Tebe C, Farrais S *et al*: **gammadelta+ T-Cells Is a Useful Biomarker for the Differential Diagnosis between Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients under Gluten Free Diet.** *Nutrients* 2024, **16**(14).
36. Sanchez-Castanon M, Castro BG, Toca M, Santacruz C, Arias-Loste M, Iruzubieta P, Crespo J, Lopez-Hoyos M: **Intraepithelial lymphocytes subsets in different forms of celiac disease.** *Auto Immun Highlights* 2016, **7**(1):14.
37. Mata-Romero P, Martin-Holgado D, Ferreira-Nossa HC, Gonzalez-Cordero PL, Izquierdo-Martin A, Barros-Garcia P, Fernandez-Gonzalez N, Fernandez-Pereira L, Camara-Hijon C, Molina-Infante J: **Ultra-short celiac disease exhibits differential genetic and immunophenotypic features compared to conventional celiac disease.** *Gastroenterol Hepatol* 2022, **45**(9):652-659.
38. Fernandez-Banares F, Crespo L, Nunez C, Lopez-Palacios N, Tristan E, Vivas S, Farrais S, Arau B, Vidal J, Roy G *et al*: **Gamma delta(+) intraepithelial lymphocytes and coeliac lymphogram in a diagnostic approach to coeliac disease in patients with seronegative villous atrophy.** *Aliment Pharmacol Ther* 2020, **51**(7):699-705.
39. Fernandez-Banares F, Crespo L, Planella M, Farrais S, Izquierdo S, Lopez-Palacios N, Roy G, Vidal J, Nunez C: **Improving the Diagnosis of Dermatitis Herpetiformis Using the Intraepithelial Lymphogram.** *Nutrients* 2024, **16**(2).
40. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA: **European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders.** *United European Gastroenterol J* 2019, **7**(5):583-613.
41. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. **Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca.** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) 2018.
42. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. **Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca.** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) 2026.

ANEXO 1. Especificidad del linfograma intraepitelial en población adulta.

En la Tabla A1 se muestran los valores de especificidad del linfograma intraepitelial para distintos puntos de corte, calculados en tres series independientes de adultos sin enfermedad celíaca (EC).

Todas las series corresponden a pacientes estudiados por sospecha de EC debido a la presencia de síntomas o signos sugestivos de EC o por pertenecer a grupos de riesgo. En todos los casos, la EC se descartó sobre la base de una serología negativa y mucosa normal (Marsh 0) mientras mantenían una dieta con gluten. En la serie 1, la exclusión de la EC se apoyó además en la presencia de un HLA no compatible.

TABLA A1. Especificidad del linfograma intraepitelial para el diagnóstico de enfermedad celíaca en función de los puntos de corte en tres series de adultos.

	LINFOGRAMA COMPLETO		LINFOGRAMA PARCIAL	
	TCR $\gamma\delta^+$ ≥ 14 % CD3s $^-$ ≤ 4 %	TCR $\gamma\delta^+$ ≥ 10 % CD3s $^-$ ≤ 10 %	TCR $\gamma\delta^+$ ≥ 14 %	TCR $\gamma\delta^+$ ≥ 10 %
Serie 1 (N = 124)	0,98 (0,93-0,99)	0,90 (0,84-0,95)	0,89 (0,82-0,94)	0,76 (0,68-0,84)
Serie 2 (N = 78)	0,96 (0,89-0,99)	0,88 (0,79-0,95)	0,85 (0,75-0,92)	0,77 (0,66-0,86)
Serie 3 (N = 352)	0,97 (0,95-0,99)	0,91 (0,87-0,94)	0,87 (0,83-0,90)	0,79 (0,74-0,83)

ANEXO 2. Modelo de informe para el estudio del linfograma intraepitelial

Paciente: XXX

Fecha recogida muestra: XXX

Fecha de procesamiento y adquisición: XXX

ESTUDIO INMUNOFENOTÍPICO DE LINFOCITOS INTRAEPITELIALES (LIEs)

ANÁLISIS del compartimento linfóide intraepitelial de biopsia duodenal mediante citometría de flujo empleando anticuerpos monoclonales dirigidos frente a CD45, CD3, CD103 y TCR $\gamma\delta$ humanos (*añadir cualquier otro que haya sido empleado*).

PARÁMETROS VALORADOS	RESULTADO		VALORES DIAGNÓSTICO*		
	D2	Bulbo	EC activa máxima especificidad ¹	EC activa mayor sensibilidad ²	DSG ³
% LIEs TCR $\gamma\delta$ ⁺ sobre LIEs totales (TCR $\gamma\delta$ ⁺ CD103 ⁺ CD45 ⁺ / CD103 ⁺ CD45 ⁺)	XX %	XX%	≥14 %	≥10 %	≥14 %
% LIEs CD3s ⁺ sobre LIEs totales (CD3s ⁺ CD103 ⁺ CD45 ⁺ / CD103 ⁺ CD45 ⁺)	XX %	XX %	≤4 %	≤10 %	--

EC: enfermedad celíaca; D2: segunda porción duodenal; DSG: dieta sin gluten; LIEs: linfocitos intraepiteliales; S: sensibilidad; E: especificidad; LR+: razón de verosimilitud positiva.

¹ Niños: S = 89 %, E = 100 %, LR+ $\rightarrow \infty$; Adultos: S = 79 %, E = 98 %, LR+ = 39,5

² Niños: S = 99 %, E = 99 %, LR+ $\rightarrow \infty$; Adultos: S = 94 %, E = 91 %, LR+ = 10,1

³ Niños: S = 95 %, E = 83 %, LR+ = 5,7; Adultos: S = 84 %, E = 86 %, LR+ = 6,2

En pacientes con EC en DSG existe gran variabilidad. En estos casos, si los patrones se ajustan a los descritos para EC activa, la especificidad es similar a la descrita en ¹ y ², pero para aumentar la sensibilidad se recomienda usar solo el valor de LIEs TCR $\gamma\delta$ ⁺ ≥14 %, en cuyo caso la especificidad se reduce a la descrita en ³.

^{1,2,3} Datos extraídos de García-Hoz et al. *Nutrients* 2024, 16(8):1117; y Camarero et al. *Clin Transl Gastroenterol* 2021, 12(11):e00426.

VALORACIÓN (la redacción del informe debe incluir únicamente la valoración que corresponda a los resultados obtenidos, teniendo en cuenta el tipo de dieta del paciente en el momento de la biopsia. Si no se dispone de este dato, se debe utilizar la interpretación correspondiente a dieta desconocida. No deben incluirse los porcentajes de LIEs, ya recogidos en la tabla anterior):

% LIEs TCR $\gamma\delta^+$	% LIEs CD3s $^+$	Información para cumplimentar el campo “Valoración”
≥ 14 %	≤ 4 %	Patrón completo de alta especificidad (>96 %). Altamente indicativo de enteropatía celíaca activa.
≥ 14 %	> 4 %	Patrón parcial. Si se desconoce la dieta: no sugiere EC activa, pero puede aparecer en EC en DSG, EC potencial o EC ultracorta, así como en pacientes con EC tras una provocación con gluten de corta duración. En pacientes en dieta con gluten: raramente observado en EC activa. No descarta EC potencial o EC ultracorta. También puede encontrarse en pacientes con EC sometidos a una provocación con gluten insuficiente para inducir atrofia. En pacientes en DSG: compatible con EC. Interpretación global: no se pueden descartar otros procesos intestinales no celíacos que cursan con aumento de LIEs TCR $\gamma\delta^+$ (alergias alimentarias, parasitosis, uso de fármacos como receptores AT1 de la angiotensina II, etc.).
≥ 10 %	≤ 10 %	Patrón completo de menor especificidad (prioriza la sensibilidad). Si se desconoce la dieta: se puede observar en algunos pacientes con EC, especialmente en pacientes en DSG, aunque con menor especificidad (~ 90 %). No descarta EC potencial o EC ultracorta. También puede encontrarse en pacientes con EC sometidos a una provocación con gluten insuficiente para inducir atrofia. Se recomienda evidencia adicional que apoye el diagnóstico. En pacientes en dieta con gluten: se puede observar en pacientes con EC activa, aunque con menor especificidad (~ 90 %). No descarta EC potencial o EC ultracorta. También puede encontrarse en pacientes con EC sometidos a una provocación con gluten insuficiente para inducir atrofia. Se recomienda evidencia adicional que apoye el diagnóstico. En pacientes en DSG: se puede observar en pacientes con EC en DSG, aunque con descenso de especificidad (~ 90 %). Si carece de diagnóstico previo, se recomienda evidencia adicional para establecer el diagnóstico. Interpretación global: no se pueden descartar otros procesos intestinales no celíacos que cursan con aumento de LIEs TCR $\gamma\delta^+$ (alergias alimentarias, parasitosis, uso de fármacos como receptores AT1 de la angiotensina II, etc.).
< 10 %	—	Patrón no celíaco. En pacientes en dieta con gluten: no sugiere EC. Si se desconoce la dieta o mantiene DSG: no sugiere EC. No obstante, la sensibilidad de la prueba disminuye en DSG, especialmente en caso de DSG muy estricta de larga duración.

DSG: dieta sin gluten; EC: enfermedad celíaca.

*Seleccionar si no cumple TCR $\gamma\delta^+ \geq 14$ % y CD3s ≤ 4 %.

El linfograma intraepitelial constituye una pieza más en el proceso diagnóstico, por lo que estos resultados deben valorarse en conjunto con el resto de pruebas diagnósticas e información clínica del paciente.

Opcionalmente se puede especificar fluorescencia y clon de los anticuerpos monoclonales utilizados.

ANEXO 3. Ejemplo de informe del linfograma intraepitelial cumplimentado

Paciente: XXX

Fecha recogida muestra: 25/08/2026

Fecha de procesamiento y adquisición: 25/08/2026

ESTUDIO INMUNOFENOTÍPICO DE LINFOCITOS INTRAEPITELIALES (LIEs)

ANÁLISIS del compartimento linfoide intraepitelial de biopsia duodenal mediante citometría de flujo empleando anticuerpos monoclonales dirigidos frente a CD45, CD3, CD103 y TCR $\gamma\delta$ humanos.

PARÁMETROS VALORADOS	RESULTADO		VALORES DIAGNÓSTICO		
	D2	Bulbo	EC activa máxima especificidad ¹	EC activa mayor sensibilidad ²	DSG ³
% LIEs TCR $\gamma\delta$ ⁺ sobre LIEs totales (TCR $\gamma\delta$ ⁺ CD103 ⁺ CD45 ⁺ / CD103 ⁺ CD45 ⁺)	12,4 %	11,6%	≥14 %	≥10 %	≥14 %
% LIEs CD3s ⁻ sobre LIEs totales (CD3s ⁻ CD103 ⁺ CD45 ⁺ / CD103 ⁺ CD45 ⁺)	7,2 %	5,1%	≤4 %	≤10 %	--

EC: enfermedad celíaca; D2: segunda porción duodenal; DSG: dieta sin gluten; LIEs: linfocitos intraepiteliales; S: sensibilidad; E: especificidad; LR+: razón de verosimilitud positiva.

¹ Niños: S = 89 %, E = 100 %, LR+ $\rightarrow \infty$; Adultos: S = 79 %, E = 98 %, LR+ = 39,5

² Niños: S = 99 %, E = 99 %, LR+ $\rightarrow \infty$; Adultos: S = 94 %, E = 91 %, LR+ = 10,1

³ Niños: S = 95 %, E = 83 %, LR+ = 5,7; Adultos: S = 84 %, E = 86 %, LR+ = 6,2

En pacientes con EC en DSG existe gran variabilidad. En estos casos, si los patrones se ajustan a los descritos para EC activa, la especificidad es similar a la descrita en ¹ y ², pero para aumentar la sensibilidad se recomienda usar solo el valor de LIEs TCR $\gamma\delta$ ⁺ ≥14 %, en cuyo caso la especificidad se reduce a la descrita en ³.

^{1,2,3} Datos extraídos de García-Hoz et al. *Nutrients* 2024, 16(8):1117; y Camarero et al. *Clin Transl Gastroenterol* 2021, 12(11):e00426.

VALORACIÓN

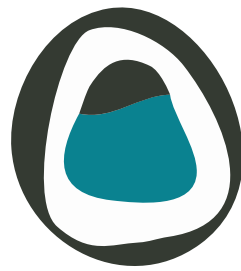
Patrón completo de menor especificidad (prioriza la sensibilidad).

Se puede observar en algunos pacientes con enfermedad celíaca, especialmente en pacientes en dieta sin gluten, aunque con menor especificidad (~90 %). No descarta EC potencial o EC ultracorta. También puede encontrarse en pacientes con EC sometidos a una provocación con gluten insuficiente para inducir atrofia. Se recomienda evidencia adicional que apoye el diagnóstico.

No se pueden descartar otros procesos intestinales no celíacos que cursan con aumento de LIEs TCR $\gamma\delta$ ⁺ (alergias alimentarias, parasitosis, uso de fármacos como receptores AT1 de la angiotensina II, etc.).

El linfograma intraepitelial constituye una pieza más en el proceso diagnóstico, por lo que estos resultados deben valorarse en conjunto con el resto de pruebas diagnósticas e información clínica del paciente.

Anticuerpos monoclonales empleados: anti-CD103-FITC humano (clon Ber-ACT8) (BD Pharmingen™, ref. 550259); anti-TCR $\gamma\delta$ -PE humano (clon 11F2) (BD, ref. 333141); anti-CD3-PerCP humano (clon SK7) (BD, ref. 345766) y anti-CD45-APC humano (clon HI30) (BD, ref. 340910).



se9c