

Hiperplasia nodular linfoide de colon en niños: ¿un hallazgo normal o una condición patológica subestimada?

Nodular lymphoid hyperplasia of the colon: a normal finding or an underestimated pathological condition?

José Francisco Cadena-León,^{1*} Pablo Xavier Sempértegui-Cárdenas,^{1**} Karen Rubí Ignorosa-Arellano,¹ Erick Manuel Toro-Monjaráz,¹ Flora Elva Zárate-Mondragón,^{1***} Roberto Cervantes-Bustamante,¹ Jaime Alfonso Ramírez-Mayans¹

Resumen

La hiperplasia nodular linfoide es la coexistencia de más de 10 nódulos linfoides protruidos hacia la luz que se advierten durante un estudio de endoscopia, por mucho tiempo se consideró "normal" en niños; sin embargo, ahora se reporta en pacientes con dolor abdominal crónico, constipación resistente, anemia inexplicable, sangrado de tubo digestivo, diarrea crónica y retardo del crecimiento. Cada vez se dispone de más evidencia que la asocia con infecciones: giardiasis, oxyuriásis, colitis por ameba o *E. coli*; inmunodeficiencias: común variable, deficiencia de IgA, hipogammaglobulinemia, VIH; alergia alimentaria; enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable, entre otras. La confirmación se establece con el estudio histopatológico, con hiperplasia de folículos linfoides, centros germinales con actividad mitótica y mantos de linfocitos debidamente definidos localizados en la lámina propia o submucosa superficial.

El tratamiento está dirigido a la causa de base, aunque no siempre es posible establecer se ha reportado la indicación de dietas de eliminación (alergia alimentaria) y salicilatos. El potencial de malignización no está completamente demostrado; en casos seleccionados se ha propuesto el seguimiento estrecho con estudios de endoscopia. Es importante que el profesional de la salud conozca los hallazgos endoscópicos e histológicos orientadores de hiperplasia nodular linfoide, los síntomas gastrointestinales más comúnmente asociados, las causas en las que puede manifestarse y el potencial de malignización descrito para ofrecer un mejor diagnóstico y tratamiento dirigido al paciente pediátrico. El objetivo de esta revisión es aportar información actual referente a su definición, epidemiología, etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia nodular linfoide; abdominal; diarrea; Helicobacter pylory; giardiasis; amiba; hiperplasia linfoide.

Abstract

Nodular lymphoid hyperplasia (NLH) is defined as a cluster of >10 extruding lymphoid nodules, for a long time this finding was considered normal in children, however it has been a commonly reported finding in patients with chronic abdominal pain, refractory constipation, unexplained anemia, digestive bleeding, chronic diarrhea and growth retardation. There is increasing evidence that associates with pathologies such as Helicobacter pylori infection, giardiasis, oxyuriásis, infectious colitis by amoeba or *E. coli*; immunodeficiencies such as: common variable immunodeficiency, IgA deficiency, hypogammaglobulinemia, HIV; food allergy; inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome among others. NLH is diagnosed when the following histological criteria are observed: hyperplastic lymphoid follicles, mitotically active germinal centers with well-defined lymphocytes mantles, and lymphoid follicles localized in the mucosa or submucosa. The treatment is aimed at the underlying cause although this

¹ Departamento de Gastroenterología y nutrición.

* Orcid.org/0000-0002-3138-310X

** Orcid.org/0000-0001-7325-3082

*** Orcid.org/0000-0001-5347-3889

Recibido: 28 de julio 2019

Aceptado: 29 de junio 2020

Correspondencia

Pablo Xavier Sempértegui-Cárdenas
troverospa@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Cadena-León JF, Sempértegui-Cárdenas
PX, Ignorosa-Arellano KR, Toro-Monja-
ráz EM, Zárate-Mondragón FE, Cervan-
tes-Bustamante R, Ramírez-Mayans JA.
Hiperplasia nodular linfoide de colon
en niños: ¿un hallazgo normal o una
condición patológica subestimada?
Acta Pediatr Mex 2020; 41(5): 215-21.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-41No5pp215-2211871>

is not always possible to establish, so studies have been conducted with the use of empirical treatments based on elimination diets and salicylates. There is evidence of the risk of malignant transformation, which is why some authors consider carrying out serial studies although the duration and intervals between them have not been well defined. It is important that the health professional knows the guiding endoscopic findings of lymphoid nodular hyperplasia, their most related gastrointestinal symptoms, the etiologies in which can occur, and the recognized potential of malignization to provide a better diagnosis and, thereof, the treatment in the paediatric patient. The objective of this article is to provide current information regarding its definition, epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment.

KEYWORDS: Nodular lymphoid hyperplasia; Abdominal; Diarrhea; Helicobacter pylori; Giardiasis; Amoeba; Hyperplastic lymphoid.

ANTECEDENTES

Los folículos linfoides, con o sin centros germinales, se encuentran normalmente en todo el intestino delgado y grueso;¹ en el íleon terminal estos agregados forman las placas de Peyer. En el colon, la cantidad de estructuras linfoides se incrementa desde el ciego hasta el recto, y son particularmente prominentes en la región anorrectal, justo por encima de la línea dentada;^{2,3} cada vez existe más evidencia de que una elevada densidad de folículos linfoides se asocia con patologías específicas.

Definición

La hiperplasia nodular linfoide de colon es “una gran cantidad de nódulos linfoides ampliamente diseminados que se observan durante la colonoscopia”. En términos generales, esos nódulos en la mucosa miden menos de 2 cm de diámetro.⁴ Otros autores, más puntuales, definen a la hiperplasia nodular linfoide como: “un grupo de más de 10 nódulos linfoides protruidos”. Por su parte, el nódulo linfoide es “un folículo linfoide protruido con un diámetro más o menos mayor de 2 mm”.⁵ En la endoscopia, la hiperplasia nodular linfoide se aprecia endoscópicamente como nódulos lisos de color amarillo-blanquecino, incluso de 2 mm de diámetro. Pueden encontrarse en niños pequeños, sin asociación con síntomas clínicos, en quienes la hiperplasia nodular linfoide se considera “fisiológica”. En niños con síntomas gastrointestinales el dolor

abdominal y el sangrado rectal, la cantidad y el tamaño de los folículos linfoides aumentan y la distribución anatómica de los agregados linfoideos varía, principalmente, en el íleon y colon.⁵

Epidemiología

Se carece de datos de la prevalencia e incidencia de la hiperplasia nodular linfoide en población pediátrica. Se ha reportado en casos asociados con alergia alimentaria, sangrado del tubo digestivo, dolor abdominal crónico, constipación resistente y anemia. En un estudio publicado por Gurkan y su grupo, con 311 niños ($\bar{x} 6$, DE ± 5.5 años) en quienes se practicaron 345 colonoscopias por dolor abdominal crónico, sangrado digestivo, constipación resistente, anemia o retardo en el crecimiento se reportó una frecuencia de 12.8% del total.⁴ En otro estudio, de Zahmatkeshan y colaboradores, con 363 niños (media 71.9 meses) a quienes se efectuó una colonoscopia por sangrado digestivo bajo, se reportó una frecuencia de 15.2% de hiperplasia nodular linfoide.⁶ Por su parte, Mansueto y sus coautores, en una revisión sistemática que incluyó 10 estudios, la reportaron, incluso, en 49% de niños con alergia alimentaria.⁵ En un estudio más reciente de Tătăranu y su grupo se identificó en 23 de 26 (88.4%) niños con alergia a la proteína de la leche de vaca a quienes también se practicó una colonoscopia.⁷

La hiperplasia nodular linfoide aparece en todos los grupos de edad pero, sobre todo, en niños

menores de 10 años, cuando la hiperplasia linfática es común.⁸ En un estudio llevado a cabo por Silverio y colaboradores, en Cuba, de 267 colonoscopias en niños menores de 16 años, indicadas por hematoquecia, diarrea y dolor abdominal se reportó una frecuencia de 15.7% (n = 46) de hiperplasia nodular linfoidea de colon, de la que en 63% (n = 29) fue en menores de 6 años, 33% (n = 15) entre 6 y 10 años y 4% (n = 2) en mayores de 10 años. De acuerdo con el sexo, este mismo estudio reportó mayor frecuencia en niños con 63%.⁹

En nuestra experiencia local, la hiperplasia nodular linfoide se ha identificado en 38% de 373 colonoscopias practicadas entre 2014 y 2018.¹⁰

Etiología

La etiología de la hiperplasia nodular linfoide de colon no está del todo identificada; durante muchos años se pensó que era un hallazgo "fisiológico"; sin embargo, pueden observarse nódulos a gran escala en niños con infecciones, inmunodeficiencias, alergias alimentarias y enfermedad inflamatoria intestinal.^{11,12}

Gurkan y su grupo, en una serie de 311 pacientes pediátricos a quienes se practicó la colonoscopia por indicación de: dolor abdominal recurrente, diarrea crónica, rectorragia, disentería, sangrado oculto en heces, anemia, retardo en el crecimiento y constipación, encontró 40 casos de hiperplasia nodular linfoide (12.86%). En ellos, la causa más común fue la alergia alimentaria (20%) seguida en frecuencia por fiebre familiar del Mediterráneo (15%), síndrome de intestino irritable con predominio de constipación (12%), enfermedad de Crohn (10%), oxiuriasis (5%), colitis infecciosa por ameba o *E. coli* (5%), enfermedad celiaca (2.5%) y enfermedad de Behcet (2.5%), sin poder determinarse la causa en 11 pacientes (27.5%).⁴

La hiperplasia nodular linfoide también se ha descrito en pacientes con alteraciones inmunológicas: inmunodeficiencia común variable,¹³⁻¹⁶ deficiencia de IgA,^{15,17,18} e hipogammaglobulinemia^{13,19} y se ha reportado en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).²⁰

Mansueto y sus colaboradores efectuaron una revisión sistemática de la bibliografía con el propósito de reconocer la relación entre hiperplasia nodular linfoide e hipersensibilidad alimentaria en niños. Encontraron una frecuencia media de hiperplasia nodular linfoide en 49% de pacientes con alergia alimentaria a quienes se practicó una colonoscopía. De igual forma, en pacientes con hiperplasia nodular linfoide de colon reportaron una frecuencia de alergia alimentaria de 66%. Estos autores proponen que la búsqueda de las principales causas de hiperplasia nodular linfoide incluyan, además: deficiencia de IgA, inmunodeficiencia común variable, infección por VIH y otros virus linfotróficos humanos de células T, citomegalovirus, virus Epstein Barr, infección por *Yersinia enterocolítica*, *Helicobacter pylori*, *Giardia*, artritis idiopática juvenil, otras enfermedades conectivas y linfoma intestinal.⁵

La *infección por Giardia lamblia* se ha asociado, también, con hiperplasia nodular linfoide^{21,22} en pacientes con inmunodeficiencia^{23,24} e inmuno-competentes.^{25,26} La asociación entre hiperplasia nodular linfoide, hipogammaglobulinemia e infección por *Giardia lamblia* se conoce como síndrome de Herman.²⁷

Manifestaciones clínicas

Los síntomas descritos con más frecuencia son: dolor abdominal recurrente, diarrea crónica, rectorragia, disentería, sangrado oculto en heces, anemia, constipación resistente y retraso en el crecimiento.^{4,5}

En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Colón y colaboradores se buscaron signos y síntomas atribuibles a la hiperplasia nodular linfoide. De 147 niños que la tenían, documentada en 57%, se encontraron 2 nódulos en el intestino grueso. Los síntomas más frecuentes fueron: dolor abdominal (58%) y rectorragia (32%). La exploración física reveló poca sensibilidad a la palpación abdominal, excepto del cuadrante inferior derecho. El 35% refirió sensación de "plenitud". Respecto a las características del dolor abdominal éste fue, más frecuentemente, de tipo periumbilical, cólico, sordo y sin irradiaciones. La hematoquecia fue con "estriás de sangre" acompañadas de moco y sin tenesmo asociado. Se describieron tres patrones clínicos: 1) menores de 1 año de edad, la mayoría de género masculino con hematoquecia no dolorosa e hiperplasia nodular linfoide de distribución pancolónica, 2) entre 2 a 6 años con hiperplasia nodular linfoide, predominantemente colónica, con hematoquecia y dolor abdominal en igual frecuencia y c) mayores de 7 años, con dolor abdominal, con hiperplasia nodular linfoide en el intestino delgado y colon en frecuencias similares.¹²

Existen reportes de casos asociados con intususcepción²⁸ o torsión colónica fatal.²⁹ Se dispone de publicaciones que comparan la frecuencia de hiperplasia nodular linfoide en niños con trastornos del espectro autista y niños con comportamiento normal. La frecuencia más alta de hiperplasia nodular linfoide fue en el colon (30 vs 3%)³⁰⁻³² sin que hasta el momento se conozca si las manifestaciones intestinales y cognitivas son, simplemente, componentes diferentes de un síndrome complejo de patogénesis desconocida, o si se relacionan causalmente.

Diagnóstico

El diagnóstico de hiperplasia nodular linfoide se establece mediante endoscopia o estudios bari-

tados; sin embargo, la confirmación histológica es necesaria porque varias entidades pueden simular hiperplasia nodular linfoide, sobre todo los síndromes de poliposis, aunque también patologías malignas, como el linfoma intestinal.³³

Las características endoscópicas incluyen nódulos que varían en tamaño de 2 a 10 mm y que por lo general no superan los 5 mm de diámetro. La cantidad de nódulos en el colon se incrementa desde el ciego hasta el recto y son particularmente prominentes en la región anorrectal.^{2,3} Los nódulos linfoideos colónicos pueden aparecer como máculas rojas, lesiones diana circunferenciales (signo de halo) o pápulas elevadas.^{34,35} En la afección colónica el recto es el sitio más frecuente.^{36,37}

El aspecto endoscópico puede ser, sorprendentemente, similar a los síndromes de poliposis, incluidos: poliposis adenomatosa familiar, poliposis linfoimatosa múltiple, juvenil o hamartomatosa, entre otros.³⁶ Existen reportes de casos en niños inmunocompetentes con hiperplasia nodular linfoide y colon desfuncionalizado posterior a una ileostomía por ileitis regional localizada.^{38,39}

La histología es importante para el diagnóstico diferencial con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroenteropatía eosinofílica, parasitosis, linfoma intestinal, entre otras.

Desde el punto de vista histológico, la hiperplasia nodular linfoide se define por la existencia de hiperplasia de folículos linfoideos, centros germinales con actividad mitótica y mantos de linfocitos debidamente definidos, localizados en la lámina propia o en la submucosa superficial.⁴⁰ Se ha asociado con aumento de células $\gamma/\delta+$ T de la lámina propia, pero los mecanismos y causas de las respuestas inmunitarias locales aumentadas aún permanecen oscuros.³

En la actualidad no se dispone de estudios inmunohistoquímicos de biopsias de colon de pacientes con hiperplasia nodular linfoide colónica. Los estudios de bario pueden revelar múltiples defectos de llenado.⁴¹

Ante un paciente con hiperplasia nodular linfoide debe sospecharse inmunodeficiencia (CVID, deficiencia selectiva de IgA e infección por VIH), giardiasis, enfermedad celíaca e infección por *H. pylori*.⁴²

En general, varios autores consideran a la hiperplasia nodular linfoide de colon una entidad sin importancia clínica; sin embargo, la asociación con enfermedades inflamatorias agudas y crónicas obliga a establecer el diagnóstico.^{8,43,44}

La hiperplasia nodular linfoide puede parecerse, clínica e histológicamente, a un linfoma maligno.⁴⁵ Sin embargo, puede distinguirse por la naturaleza polimórfica del infiltrado, la ausencia de atipia citológica significativa y la coexistencia de folículos reactivos dentro de la lesión, y mediante el análisis inmunohistoquímico o molecular.⁴⁶

Tratamiento

En general, el tratamiento se dirige a la patología asociada porque la hiperplasia nodular linfoide no tiene, aún, un tratamiento conocido.³³

En pacientes con disgamaglobulinemia e hiperplasia nodular linfoide intestinal asociada con *Giardia* se reporta que la erradicación de ésta con frecuencia conduce a la curación de la diarrea;²⁷ sin embargo, en la mayoría de los casos notificados no llevó a una regresión en la cantidad o tamaño de los nódulos linfoides.^{47,48}

La hiperplasia nodular linfoide se ha descrito en asociación con linfoma no Hodgkin^{40,49-51} y

linfoma extraintestinal.^{52,53} De igual manera se ha relacionado con la aparición de adenomas de colon y carcinoma colorrectal.⁵⁴

Con base en el posible riesgo de transformación maligna, algunos autores recomiendan series baritadas y cápsulas endoscópicas seriadas;³⁷ sin embargo, la duración y los intervalos de esa vigilancia no están definidos. Deben tomarse biopsias de los nódulos linfáticos agrandados, para excluir la transformación linfomatosa.¹⁷

Puesto que en muchos casos no se encuentra una enfermedad de base que explique la hiperplasia nodular linfoide, algunos autores han propuesto el tratamiento empírico. Lucarelli y sus colaboradores llevaron a cabo un ensayo clínico controlado, de brazos múltiples, en 268 niños con hiperplasia nodular linfoide con el propósito de comparar la eficacia de tres tratamientos: 1) dieta de eliminación (leche y huevo), 2) administración de mesalamina oral (50 mg/kg/d) y 3) tratamiento sintomático (antiespasmódicos y antidiarreicos) sin encontrar diferencias significativas en la mejoría clínica entre los 3 grupos al seguimiento. Puesto que por razones éticas no se practicaron las colonoscopias de control en pacientes con mejoría clínica, no es posible establecer si existió erradicación de la hiperplasia nodular linfoide posterior al tratamiento.⁵⁵ Se carece de estudios que evalúen la administración de salicilatos por vía rectal, que pareciera ser más lógico en pacientes con afección anorrectal o colónica.

CONCLUSIONES

La hiperplasia nodular linfoide de colon es un hallazgo común en niños con enfermedades alérgicas, autoinmunitarias, inmunodeficiencias, infecciones y síndrome de intestino irritable entre otras. En la actualidad ya no se considera un

hallazgo patognomónico en esas enfermedades, aunque pueden representar un patrón inflamatorio asociado con manifestaciones clínicas: dolor abdominal, diarrea crónica y sangrado digestivo bajo. Por esto, a criterio de los autores, no debería considerarse un hallazgo normal; esto obliga a la búsqueda intencionada de la enfermedad de base y a indicar el tratamiento adecuado. Puesto que a la fecha no se dispone de un tratamiento específico dirigido a la remisión histológica de la hiperplasia nodular linfoide de colon, se requiere emprender estudios prospectivos de causas, diagnóstico y tratamiento en población pediátrica para poder identificar y prevenir enfermedades en la población adulta.

REFERENCIAS

1. Troncone R, Discepolo V. Colon in food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48(2):89-91. doi. 10.1097/MPG.0b013e3181a15d1a
2. Kuper C. Histopathology of mucosa associated lymphoid tissue. *2006; 34:* 609-615. doi. 10.1080/01926230600867735
3. Kunisawa J, et al. Mucosa-associated lymphoid tissues in the aerodigestive tract: their shared and divergent traits and their importance to the orchestration of the mucosal immune system. *Curr Mol Med.* 2005; 5:557-572. doi. 10.2174/1566524054863924
4. Gurkan O, et al. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in childhood: causes of familial Mediterranean fever need extra attention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57: 817-21.
5. Mansueto P, et al. Review article: intestinal lymphoid nodular hyperplasia in children – the relationship to food hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35: 1000-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05062.x.
6. Zahmatkeshan M, et al. Etiology of lower gastrointestinal bleeding in children: a single center experience from southern Iran. *Middle East J Dig Dis.* 2012; 4 (4): 216-23.
7. Tătăranu E, et al. Clinical, immunological and pathological profile of infants suffering from cow's milk protein allergy. *Rom J Morphol Embryol* 2016; 57 (3): 1031-5.
8. Albuquerque A. Nodular lymphoid hyperplasia in the gastrointestinal tract colon in adults: is it common? *1990; 36:* 421-422. doi. 10.1016/s0016-5107(90)71092-9
9. Silverio C, et al. Diagnósticos colonoscópicos más frecuentes en pediatría. *Rev Cubana Pediatr.* 2001; 73 (1): 28-33.
10. Sempértegui P, et al. Validez diagnóstica de hallazgos colonoscópicos en hiperplasia nodular linfoide en niños. *Revista de Gastroenterología de México* 2019; 84 (Supl 2): 62-3.
11. Iacono G, et al. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 361-66. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.010>
12. Colon A, et al. Intestinal lymphonodular hyperplasia of childhood: patterns of presentation. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13: 163-66. doi. 10.1097/00004836-199104000-00009
13. Ajdukiewicz A, et al. Nodular lymphoid hyperplasia with hypogammaglobulinaemia. *Gut.* 1972; 13: 589-595. doi. 10.1136/gut.13.8.589
14. Hermans P, et al. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. *Am J Med.* 1976; 61: 221-237. doi. 10.1016/0002-9343(76)90173-x
15. Lai Ping SA, Mayer L. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Semin Gastrointest Dis.* 1997; 8: 22-32.
16. Bästlein C, et al. Common variable immunodeficiency syndrome and nodular lymphoid hyperplasia in the small intestine. *Endoscopy.* 1988; 20: 272-75. doi. 10.1055/s-2007-1018192
17. Postgate A, et al. An unusual cause of diarrhea: diffuse intestinal nodular lymphoid hyperplasia in association with selective immunoglobulin A deficiency. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70: 168-79. doi. 10.1016/j.gie.2009.03.004
18. Joo M, et al. Nodular lymphoid hyperplasia and histologic changes mimicking celiac disease, collagenous sprue, and lymphocytic colitis in a patient with selective IgA deficiency. *Pathol Res Pract.* 2009; 205: 876-80. doi. 10.1016/j.prp.2009.02.005
19. Webster A, et al. Nodular lymphoid hyperplasia of the bowel in primary hypogammaglobulinaemia: study of in vivo and in vitro lymphocyte function. *Gut.* 1977; 18: 364-72. doi. 10.1136/gut.18.5.364
20. Levendoglu H, Rosen Y. Nodular lymphoid hyperplasia of gut in HIV infection. *Am J Gastroenterol.* 1992; 87: 1200-2.
21. Rubio A, et al. Clinical characteristics of a group of adults with nodular lymphoid hyperplasia: a single center experience. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 1945-48. doi. 10.3748/wjg.v12.i12.1945
22. Canto J, et al. Nodular lymphoid hyperplasia of the intestine. Clinic-pathologic characteristics in 11 cases. *Rev Invest Clin.* 1990; 42: 198-203.
23. Olmez S, et al. Diffuse nodular lymphoid hyperplasia of the small bowel associated with common variable immunodeficiency and giardiasis. *Wien Klin Wochenschr.* 2014; 126: 294-97. doi. 10.1007/s00508-014-0525-5
24. Onbaşı K, et al. Common variable immunodeficiency (CVID) presenting with malabsorption due to giardiasis. *Turk J Gastroenterol.* 2005; 16: 111-13.
25. Baran B, et al. Nodular lymphoid hyperplasia of duodenum caused by giardiasis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: A22. doi. 10.1016/j.cgh.2012.12.019.
26. Ward H, et al. Small intestinal nodular lymphoid hyperplasia in patients with giardiasis and normal serum immunoglobulins. *Gut.* 1983; 24: 120-6. doi. 10.1136/gut.24.2.120

27. Hermans P, et al. Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine. *Am J Med.* 1966; 40: 78-89. doi. 10.1016/0002-9343(66)90189-6
28. Vestergaard H, et al. Association between intussusception and tonsil disease in childhood. *Epidemiology.* 2008; 19: 71-74. doi. 10.1097/EDE.0b013e31815c1dd3
29. Coulibaly B, et al. Benign lymphoid polyposis: two diffuse cases leading to fatal intestinal ischemia in children. *Pediatr Int.* 2009; 51: 428-31. doi. 10.1111/j.1442-200X.2009.02824.x
30. Wakefield A, et al. The significance of ileocolonic lymphoid nodular hyperplasia in children with autistic spectrum disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 827-36.
31. MacDonald T. The significance of ileocolonic lymphoid nodular hyperplasia in children with autistic spectrum disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18: 569-71.
32. Jass J. The intestinal lesion of autistic spectrum disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 1: 821-22.
33. Schwart D, et al. Diffuse nodular lymphoid hyperplasia of the colon: polyposis syndrome or normal variant? *Gastrointest Endosc.* 2003; 58: 630-32. doi. 10.1067/S0016-5107(03)01969-2
34. Smith M, Blackstone M. Colonic lymphoid nodules: another cause of the red ring sign. *Gastrointest Endosc.* 1991; 37: 206-8. doi. 10.1016/S0016-5107(91)70692-5
35. Straub R, et al. Variable endoscopic appearance of colonic lymphoid tissue. *J Clin Gastroenterol.* 1994; 19: 158-64. doi. 10.1097/00004836-199409000-00018
36. Molaei M, et al. Nodular lymphoid hyperplasia in common variable immunodeficiency syndrome mimicking familial adenomatous polyposis on endoscopy. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009; 52: 530-33. doi. 10.4103/0377-4929.56152
37. Bayraktar Y, et al. The findings of capsule endoscopy in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54: 1034-37.
38. Shiff A, et al. Nodular lymphoid hyperplasia in a defunctionalized colon. *Gastrointest Endosc.* 1973; 19: 144-45. doi. 10.1016/s0016-5107(73)73985-7
39. Leonidas J, et al. Roentgen appearance of the excluded colon after colostomy for infantile Hirschsprung's disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1971; 112: 116-22.
40. Rambaud J, et al. Diffuse follicular lymphoid hyperplasia of the small intestine without primary immunoglobulin deficiency. *Am J Med.* 1982; 73 (1): 125-32. doi. 10.1016/0002-9343(82)90938-x
41. Washington K, et al. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1240-52. doi. 10.1097/00000478-199610000-00010
42. Albuquerque A. Nodular lymphoid hyperplasia in the gastrointestinal tract in adult patients: A review. *World J Gastrointest Endosc.* 2014; 6 (11): 534-40 doi. 10.4253/wjge.v6.i11.534
43. Bharadhwaj G, Triadafilopoulos G. Endoscopic appearances of colonic lymphoid nodules: new faces of an old histopathological entity. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 946-950.
44. Laufer I, deSA D. Lymphoid follicular pattern: a normal feature of the pediatric colon. *American Journal of Roentgenology.* 1978; 130: 51-55. doi. 10.2214/ajr.130.1.51
45. Tomita S, et al. Diffuse nodular lymphoid hyperplasia of the large bowel without hypogammaglobulinemia or malabsorption syndrome: a case report and literature review. *Int J Surg Pathol.* 2002; 10: 297-302. doi. 10.1177/106689690201000411
46. Ranchod M, et al. Lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract. A study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1978; 2: 383-400. doi: 10.1097/00000478-197812000-00005
47. Luzi G, et al. Duodenal pathology and clinicalimmunological implications in common variable immunodeficiency patients. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 118-21. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07159.x
48. Ament M, Rubin C. Relation of giardiasis to abnormal intestinal structure and function in gastrointestinal immunodeficiency syndromes. *Gastroenterology.* 1972; 62: 216-26.
49. Chiaramonte C, Glick S. Nodular lymphoid hyperplasia of the small bowel complicated by jejunal lymphoma in a patient with common variable immune deficiency syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 163: 1118-19. doi: 10.2214/ajr.163.5.7976886
50. Ryan J. Premalignant conditions of the small intestine. *Semin Gastrointest Dis.* 1996; 7: 88-93.
51. Schaefer P, Friedman A. Nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine with Burkitt's lymphoma and dysgammaglobulinemia. *Gastrointest Radiol.* 1981; 6: 325-328. doi.10.1007/BF01890278.
52. Monsanto P, et al. Intestinal nodular lymphoid hyperplasia and extraintestinal lymphoma a rare association. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012; 75: 260-62.
53. Jonsson O, et al. Resolution of nodular lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract following chemotherapy for extraintestinal lymphoma. *Dig Dis Sci.* 2002; 47: 2463-65. doi. 10.1023/a:1020547723325
54. Rubio C. Nonprotruding colorectal neoplasms: epidemiologic viewpoint. *World J Surg.* 2000; 24: 1098-1105. doi. 10.1007/s002680010147
55. Lucarelli S, et al. Intestinal lymphoid nodular hyperplasia in children: the relationship to food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (1): 18-24. doi 10.1111/pai.12328.