

## Capítulo 17

### Enfermedad celíaca refractaria

Luis Vaquero, Laura Arias, Santiago Vivas

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León.  
Instituto de Biomedicina, Universidad de León, España.

[luisvaqueroayala@gmail.com](mailto:luisvaqueroayala@gmail.com), [lariasrodriguez@hotmail.com](mailto:lariasrodriguez@hotmail.com),  
[svivasa@medynet.com](mailto:svivasa@medynet.com)

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.25>

#### Referenciar este capítulo

Vaquero L, Arias L, Vivas S. *Enfermedad celíaca refractaria*. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 361-375.

## Resumen

La principal causa de falta de respuesta a la dieta sin gluten es la ingestión continuada, generalmente inadvertida de gluten. El diagnóstico de enfermedad celíaca refractaria (ECR) se establece tras la exclusión de otras patologías, ante la persistencia de malabsorción y atrofia vellositaria. Esta situación puede aparecer inicialmente al diagnóstico de la enfermedad (primaria) o en pacientes ya diagnosticados que después de un tiempo variable dejan de responder a la dieta sin gluten.

Comprende un heterogéneo grupo de pacientes, generalmente en la edad adulta. La enfermedad, que afortunadamente se manifiesta de forma infrecuente (<5% de la población celíaca). Es fundamental la detección de alteraciones en la población linfocitaria intraepitelial de la mucosa duodenal. Cuando entre estos linfocitos aparece una población que no expresa los receptores de superficie de la célula T (CD3 y CD8), estamos ante una forma agresiva con potencial de transformación neoplásica (ECR tipo II).

El tratamiento se basa en un adecuado soporte nutricional y en el empleo de corticosteroides o inmunosupresores (azatioprina e infliximab principalmente). Ante un diagnóstico de ECR tipo II, el elevado riesgo de progresión a linfoma intestinal de células T, obliga a emplear diferentes esquemas terapéuticos. Aunque actualmente ningún tratamiento ha demostrado claramente ser eficaz a largo plazo, la cladribina, inmunoterapia con anti-CD52 o similares y el trasplante autólogo de médula ósea, son opciones a tener en cuenta en la ECR tipo II. Son prometedores los ensayos con anticuerpos que bloquean la secreción epitelial de interleuquina-15, que es una molécula clave en la patogenia.

## Abstract

The main cause of failure to respond to a gluten-free diet (GFD) is the persistent gluten ingestion, generally unnoticed. The diagnosis of refractory celiac disease (RCD) is established after exclusion of other diseases, given the persistence of malabsorption and villous atrophy. This situation may appear initially to the diagnosis of the disease (primary) or after the initial response when the symptoms relapse despite strict adherence to GFD (secondary).

RCD comprises a heterogeneous group of patients, usually in adulthood, that represent an uncommon cause of non-response to GFD (<5% of celiac population). It is essential to detect changes in intraepithelial lymphocyte population of the duodenal mucosa. When these lymphocytes appears among a population that does not express the receptor cell surface T (CD3 and CD8), this is a potentially aggressive form with a higher level of progression to lymphoma (RCD type II).

Therapy is based on an adequate nutritional support and the use of corticosteroids or immunosuppressants (azathioprine and infliximab). The high risk of progression to T cell lymphoma in RCD type II forces the use of different therapeutic regimens. Although currently no treatment has clearly shown to be effective at a longer term, cladribine, immunotherapy with anti-CD52, or similars, and autologous stem cell transplantation are options to consider in the management of RCD type II. Trials using antibodies that block the epithelial secretion of interleukin-15, which is a key molecule in the pathogenesis, may be a potential target for new therapies.

## **1. Introducción**

La retirada del gluten en la enfermedad celíaca (EC), se acompaña de la recuperación clínica e histológica en la mayoría de los pacientes. Días o semanas después del inicio de la DSG, se observa una mejoría importante de la clínica, mientras que las lesiones histológicas se recuperan más lentamente y sobre todo en adultos pueden tardar meses, e incluso persistir en más de una tercera parte de los casos durante años, en ausencia de sintomatología<sup>1,2</sup>.

Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes celíacos, no responde a la dieta estricta sin gluten y además persiste la atrofia vellositaria intestinal, constituyendo la denominada enfermedad celíaca refractaria (ECR)<sup>3</sup>. La ECR es una entidad relativamente infrecuente, de aparición en la forma adulta de la EC y que puede cursar con una elevada morbimortalidad. En los últimos años se ha producido un avance importante en el conocimiento de su patogenia y han surgido varias opciones de tratamiento<sup>4</sup>. Debido a que aparece en la celíaca del adulto, el resto del capítulo se centra solamente en las formas de la enfermedad adulta.

## **2. Manejo inicial de la falta de respuesta a la dieta sin gluten**

El primer paso antes de llegar al diagnóstico de la ECR, es el manejo inicial del paciente que no responde a la retirada del gluten de la dieta. Esto puede suceder hasta en un 20% de los pacientes, una vez realizado el diagnóstico<sup>2</sup>. Además, en la EC diagnosticada en el adulto, más de un 30% de los casos no logran una recuperación de la atrofia mucosa duodenal<sup>2</sup>. En estos casos de falta de respuesta clínica con o sin recuperación de la mucosa, tras haber revisado el diagnóstico inicial, hay que descartar numerosas causas que pueden ocasionar la falta de respuesta a la dieta y el daño intestinal (Tabla 1).

La ingesta continuada de gluten, generalmente de una forma inadvertida y regular, es la principal causa de persistencia de la clínica. Hay que descartar fármacos u otras sustancias que contengan gluten en forma de excipiente. La persistencia de títulos elevados de anticuerpos (antitransglutaminasa y antiendomiso) son un buen indicador de que persiste el contacto con gluten<sup>5,6</sup>. No obstante, se ha descrito que estos anticuerpos podrían perder sensibilidad para detectar transgresiones dietéticas menores, tanto en niños, como en adultos<sup>6,7</sup>. En general debe realizarse un interrogatorio exhaustivo junto con un diario de la dieta y solicitar la ayuda de un dietista o nutricionista.

La intolerancia a otros alimentos, principalmente hidratos de carbono, suele acompañar a la EC, sobre todo al inicio<sup>8,9</sup>. La realización de test basados en la medición de hidrógeno espirado, puede ser útil para evaluar una malabsorción de hidratos de carbono, y a su vez, para descartar un sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Tanto la intolerancia a hidratos de carbono como el sobrecrecimiento bacteriano pueden ser responsables de la persistencia de la clínica tras excluir el gluten de la dieta<sup>10</sup>.

Asociado a la atrofia vellositaria, se puede presentar insuficiencia pancreática exocrina, tanto en niños como en adultos<sup>9,11</sup>. La determinación de quimiotripsina y elastasa en heces, puede ayudar al diagnóstico y a establecer la indicación para iniciar suplementos enzimáticos. Estos pacientes deberán recibir especial atención, con objeto de determinar si esa insuficiencia pancreática revierte tras la DSG, o por el contrario permanece como insuficiencia primaria. Un

reciente estudio epidemiológico en Suecia, ha observado que los pacientes con EC tienen un tres veces más riesgo de desarrollar una pancreatitis crónica y 5 veces más de precisar enzimas pancreáticas, que la población general<sup>12</sup>.

Incumplimiento de la dieta (latente o desconocido)
Intolerancia a otros alimentos (lactosa, fructosa)
Sobrecrecimiento bacteriano
Insuficiencia pancreática
Colitis microscópica o colitis colágena
Enfermedad inflamatoria intestinal
Sprue colágeno
Giardiasis
Yeyunitis ulcerativa
Diarrea infecciosa
Enteropatía autoinmune
Síndrome de inmunodeficiencia común variable
Linfoma intestinal
Otros tumores
Celíaca refractaria

Tabla 1. Causas de no respuesta a la dieta sin gluten.

La colitis microscópica, es una entidad que comparte la predisposición genética del HLA con la EC, lo que favorece la asociación de estas dos patologías<sup>13,14</sup>. Esto ocurre con mayor frecuencia en el sexo femenino y cuando la clínica asociada es principalmente la diarrea persistente<sup>14</sup>. En estos casos es obligatorio la realización de una colonoscopia con toma de biopsias de colon y realizar el tratamiento adecuado. Se ha descrito una mayor prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal, entre la población de enfermos con celiaquía que entre la población general<sup>15</sup> y también una posible asociación de genes de riesgo compartidos entre la EC, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn<sup>16</sup>. Por lo tanto se debe investigar la asociación de estas enfermedades, cuando no hay respuesta a la DSG.

La EC se asocia con frecuencia a manifestaciones de autoinmunidad<sup>17</sup>. De este modo se puede observar yeyunitis ulcerativa<sup>18</sup> o enteropatía autoinmune<sup>19</sup> como causa de persistencia de síntomas. También el síndrome de inmunodeficiencia común variable puede presentarse en pacientes con EC o también originar cuadros de tipo EC-like con atrofia vellositaria, pero sin respuesta a la dieta sin gluten y que precisan un manejo específico<sup>20</sup>.

Se debe descartar siempre la presencia de malignidad, especialmente el linfoma intestinal de células T, como complicación de una EC. La pérdida ponderal, el dolor abdominal y la sudoración nocturna, son síntomas frecuentes cuando está presente este tumor<sup>21</sup>. La videocápsula

endoscópica <sup>22,23</sup> y la enteroscopia de doble balón <sup>24</sup>, son las dos técnicas que en la actualidad han demostrado ser de una gran ayuda para la localización de estos tumores.

### **3. Definición y epidemiología de la enfermedad celíaca refractaria**

Finalmente, una vez descartadas estas causas, la ECR será diagnosticada por exclusión. La ECR fue originalmente descrita por Trier et al <sup>25</sup> en 1978, para definir a los pacientes con atrofia vellositaria y diarrea persistente, sin respuesta a la DSG, durante al menos 6 meses. Recientemente la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) <sup>26</sup>, la ha definido como la persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica, que no responde a la DSG. Esta situación puede aparecer inicialmente sin llegar a responder a la DSG desde su diagnóstico (primaria) o en pacientes ya diagnosticados de EC que después de un tiempo variable dejan de responder a la DSG (secundaria) <sup>27</sup>. Para algunos autores la ausencia de respuesta inicial al gluten, haría sospechar que no es realmente una EC y lo denominan esprue refractario no celíaco <sup>28</sup>. En general cuando no hay una respuesta inicial a la DSG, habría que revisar el diagnóstico de EC. La existencia de datos compatibles tales como: serología típica, HLA-DQ2 (+), o antecedentes familiares, apoyan el diagnóstico de ECR. Mientras que la ausencia de alguno de estos parámetros, nos obliga a realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías.

Su frecuencia se sitúa por debajo del 5% de todos los pacientes con EC. En un centro de referencia para EC en Boston, recientemente han descrito una prevalencia del 4% de ECR <sup>29</sup>. Mientras que en otros estudios, la prevalencia no supera el 1% de la población celíaca adulta <sup>30</sup>. La presentación en edades inferiores a 30 años es excepcional, y la mayoría de los casos ocurren con edades superiores a los 50 años y con una prevalencia superior en el sexo femenino <sup>31</sup>.

### **4. Patogenia y clasificación**

En los últimos años se ha progresado en el conocimiento de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la EC. La respuesta inmune adaptativa frente al gluten a nivel de la lámina propia, ha sido bien descrita. Los linfocitos presentes en la lámina propia reaccionan frente a los péptidos de gliadina, una vez deaminados por la enzima transglutaminasa tisular. La presentación de estos péptidos está mediada por DQ2 y DQ8. Una vez reconocidos los péptidos de gliadina por estos linfocitos T (CD4+), se activan y secretan interferón- $\gamma$ , que desencadena la respuesta inflamatoria y se relaciona directamente con la atrofia vellositaria <sup>32</sup>.

Sin embargo, se ha avanzado menos en la explicación del aumento en los linfocitos intraepiteliales (LIEs) que aparecen ya en las primeras fases de la enfermedad y que no disminuyen tras la DSG <sup>33</sup>. Estos linfocitos T difieren fenotípicamente de los presentes en la lámina propia, ya que en su mayor parte son CD8+ con un aumento en la expresión del receptor para el antígeno de tipo  $\gamma\delta$  <sup>34</sup>. Actualmente están recibiendo especial atención por su implicación en las principales complicaciones de la EC: la ECR y el linfoma de células T de tipo intestinal <sup>35,36</sup>. La interleuquina 15 (IL-15) producida por los enterocitos, en estrecho contacto con estos LIE, parece jugar un papel fundamental en la homeostasis de esta población linfocitaria y en su potencial transformación en la ECR y desarrollo del linfoma <sup>37,38</sup>. Un incremento en la regulación de la transcripción de IL-15 por parte de monocitos y enterocitos, parece ser la base para el desarrollo de una ECR y especialmente para el tipo II <sup>39</sup>.

En sujetos sanos y pacientes celíacos no complicados, los LIEs expresan en superficie el marcador CD103, que los diferencia de los linfocitos de la lámina propia. Además mayoritariamente, tienen un fenotipo de linfocito T CD3+ CD8+, pudiendo expresar el receptor de célula T (TCR)  $\alpha\beta$  o  $\gamma\delta$ <sup>34</sup>. En función de las características de esta población de LIEs, se diferencian dos tipos de ECR, con diferente enfoque terapéutico y pronóstico<sup>35,39</sup>:

- ECR tipo I: aquí la población de LIEs presenta el fenotipo de marcadores de superficie similar a los pacientes con EC activa, sin haber comenzado una DSG. Además cuando por técnicas de biología molecular se analiza el reordenamiento de los genes del receptor de la célula T (TCR), se observa que es policlonal.
- ECR tipo II: en este caso el fenotipo de los LIEs se encuentra alterado, constituyendo una población “aberrante”. Esta población linfocitaria ha perdido los marcadores de superficie (CD3, CD8 y TCR), conservando el CD103 que la caracteriza como intraepitelial, así como la expresión de CD3 intracitoplasmático. Además esta población presenta un reordenamiento oligo o monoclonal del TCR. Debido a estas características, a este tipo II de la ECR también se le denomina “Linfoma críptico intestinal de célula T”, considerado como un linfoma T latente<sup>40</sup>.

## 5. Clínica y diagnóstico

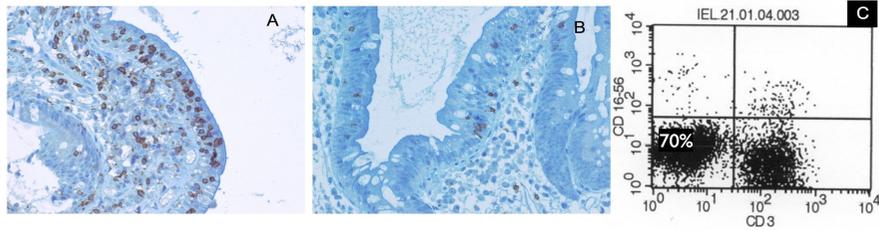
La clínica de diarrea asociada a malabsorción, es común a los dos tipos de ECR. El tipo I, se suele presentar en pacientes más jóvenes y la clínica es menos marcada. Con frecuencia se pueden asociar otros trastornos autoinmunes, infecciones o fenómenos tromboembólicos<sup>41</sup>. En el tipo II, la edad media es mayor (50-60 años) y la clínica suele ser más marcada, con malabsorción severa y pérdida ponderal. En algunos pacientes se pueden presentar lesiones cutáneas principalmente en extremidades, similares al pioderma gangrenoso y también infecciones o fiebre sin causa conocida<sup>35</sup>. La pérdida de peso y la diarrea persistente a consecuencia de la malabsorción, se presentan hasta en un 80% de los casos y obligan a descartar una ECR en el paciente celíaco<sup>29</sup>.

Mediante endoscopia se puede observar una atrofia de pliegues en el duodeno y también presencia de ulceraciones que pueden hacer sospechar una yeyunitis ulcerativa. Estas úlceras, también se pueden ver en estómago y colon en la ECR-II<sup>42</sup>. Para poder visualizar todo el intestino delgado y descartar la presencia de lesiones a diferentes niveles, puede ser útil el empleo de la cápsula endoscópica<sup>23</sup>. Las lesiones visualizadas por la cápsula pueden ser categorizadas mediante biopsia tomada con enteroscopia de pulsión o de doble balón (alcanza tramos distales con mayor facilidad)<sup>43</sup>.

Pruebas radiológicas, en especial la Tomografía Axial Computarizada (TAC), ayudan a descartar la presencia de tumores, principalmente el linfoma intestinal. En ocasiones se observa un aumento en el tamaño y número de los ganglios mesentéricos sin presencia de linfoma, o un engrosamiento difuso de la pared intestinal<sup>44</sup>.

La histología de la mucosa duodenal presenta una atrofia vellositaria marcada, similar a la que se encuentra en una EC que no ha comenzado con la DSG. Con las tinciones habituales no se puede diferenciar entre los dos tipos de ECR, siendo necesario realizar técnicas de inmunohistoquímica con tinciones frente a CD3 y CD8. Como se puede observar en la figura 1, en ambos tipos de ECR hay un aumento de LIEs que se tiñen con CD3 (a nivel del citoplasma). Pero el primer dato que

nos orienta hacia ECR tipo II, es que a diferencia del tipo I y de la celíaca sin refractariedad, éstos LIEs no se tiñen con CD8 <sup>45</sup>.



*Figura 1. Población linfocitaria aberrante presente en la ECR tipo II. (A) Inmunohistoquímica de la biopsia duodenal, donde se observa un aumento de linfocitos intraepiteliales, cuyo citoplasma se tiñe con el marcador CD3 ; sin embargo, esta población no se tiñe con el marcador para el CD8 (B). En el panel C, mediante citometría de flujo, se confirma que esta población aberrante, no expresa el CD3 de superficie, en casi el 70% de los linfocitos intraepiteliales.*

Más útil e informativo es la realización de citometría de flujo en muestras de biopsia para no solo categorizar las poblaciones linfocitarias, sino también cuantificar esa “población aberrante” de LIEs (Figura 1c). De este modo en la ECR-II se identifica una población mayoritaria que expresa CD103 en superficie (típico de los LIEs y a diferencia de los linfocitos de la lámina propia), pero no expresa el CD3 de superficie (sí expresa el CD3 intracitoplásmico que se observa en la inmunohistoquímica) ni el CD8 de superficie <sup>46</sup>.

Si nos encontramos ante un tipo II de ECR, se debe buscar un posible reordenamiento clonal del TCR mediante técnicas moleculares. La presencia de oligo o monoclonalidad está habitualmente asociada a la ECR-II, aunque no es imprescindible para el diagnóstico <sup>41</sup>.

La población de linfocitos aberrante presente en la ECR-II se puede encontrar no solamente en las biopsias de duodeno, sino también de estómago, colon y sangre periférica <sup>42</sup>. Esto sugiere que la ECR-II es una enfermedad que no se limita al intestino delgado, sino que se expande a todo el tracto gastrointestinal y puede diseminarse por vía hematogena. Un porcentaje de linfocitos aberrantes elevado (>80%) junto con un reordenamiento clonal del TCR, es un dato altamente predictivo del desarrollo de Linfoma T intestinal asociado a enteropatía (EATL) <sup>47,48</sup>

En la figura 2 se ofrece una aproximación al enfoque del paciente celíaco sin respuesta a la dieta sin gluten. En este esquema se agrupa por un lado el enfoque inicial de la falta de respuesta a la dieta y por otro el diagnóstico y manejo ante la sospecha de ECR.

## 6. Evolución y pronóstico

En general la ECR tiene un mal pronóstico, con una supervivencia menor del 50% a los 5 años del diagnóstico, en el tipo II <sup>31,49</sup>. Aunque la ECR es un grupo heterogéneo de entidades, la ECR-I podría representar un estadio más precoz de la enfermedad que la ECR-II, posiblemente con una evolución menos agresiva. El pronóstico va ligado a la presencia y tamaño de la población de LIEs aberrante, que condiciona el riesgo de desarrollo de linfoma intestinal <sup>50</sup>.

La presencia de clonalidad del TCR observada en la ECR-II, se aprecia también en las muestras de linfoma intestinal. Esto sugiere una transformación de los linfocitos aberrantes que vemos en la ECR en un linfoma T de alto grado <sup>36</sup>.

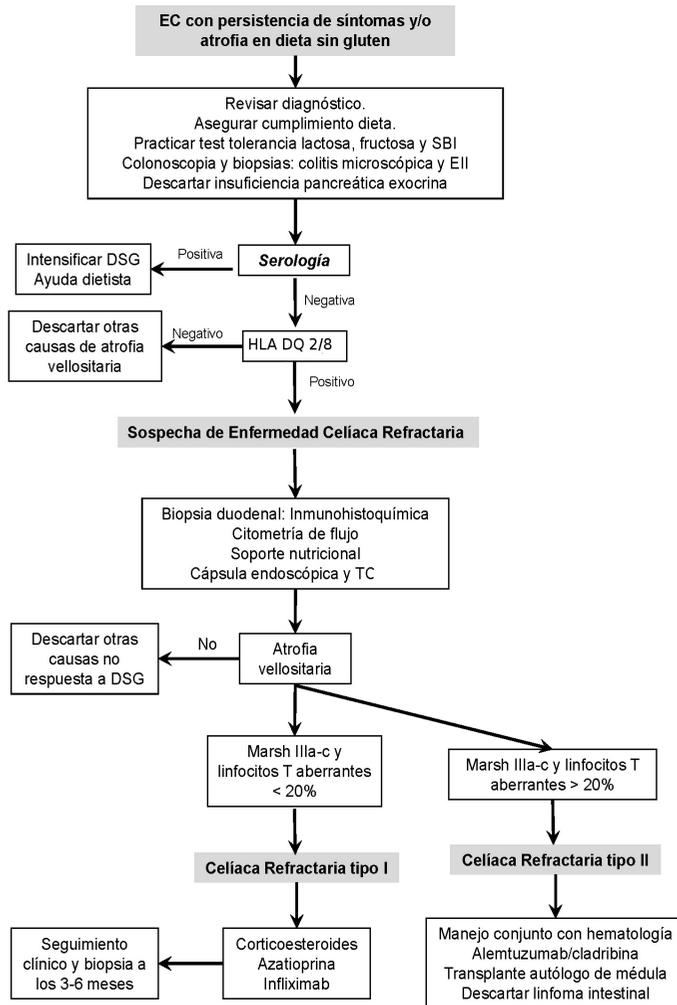


Figura 2. Enfoque del paciente celíaco sin respuesta a la dieta sin gluten.

Actualmente no está claro cómo se debe monitorizar a los pacientes con ECR, para una detección precoz de linfoma. La cápsula endoscópica puede poner de manifiesto la presencia de lesiones tumorales precoces en el intestino delgado. También la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), podría diferenciar entre una ECR y un linfoma ya desarrollado <sup>51</sup>. En general, se debe realizar una estrecha monitorización clínica y buscar la aparición de una neoplasia ante el deterioro del paciente, o la aparición de síntomas de alarma. La toma de biopsias para estudio histológico, inmunohistoquímico y citometría de flujo, debería hacerse al menos cada 6 meses, hasta la resolución de la refractariedad. Ante un tipo II, habría que individualizar la toma de

biopsias y acortar el intervalo de monitorización de la población de linfocitos aberrante, para detectar precozmente la progresión a linfoma <sup>48</sup> (Figura 2).

## **7. Tratamiento**

El primer paso es un tratamiento de soporte principalmente nutricional, usando la vía parenteral, si es necesario. Se deben corregir las alteraciones hidroelectrolíticas y el déficit de minerales (hierro, zinc, magnesio y calcio) y vitaminas (B12, ácido fólico, vitamina K y vitamina D). Por supuesto, se debe mantener una estricta dieta sin gluten.

La evidencia actual del tratamiento está basada en series de casos y opiniones de expertos, sin disponer de ensayos clínicos controlados. Ello es debido a la baja prevalencia de esta complicación y a la diferenciación de los dos tipos de ECR <sup>4</sup>.

### **7.1. Tratamiento de la ECR tipo I**

Además del soporte nutricional habitual, en este grupo de pacientes se ha ensayado una dieta elemental, a base de aminoácidos. Los resultados mostraron una mejoría clínica e histológica, junto con una disminución en la secreción mucosa de interleukina 15 e interferón  $\gamma$ , en un grupo de pacientes con ECR-I <sup>52</sup>. Los resultados observados con dieta elemental son a corto plazo, precisando avanzar en el escalón terapéutico.

Aunque no hay estudios randomizados, los fármacos más empleados son los corticosteroides <sup>41</sup>. Se usan por vía intravenosa u oral, dependiendo del grado de severidad clínica, a una dosis de 1 mg/kg de peso de prednisona o prednisolona. También se han empleados corticosteroides de acción local como la budesonida con eficacia clínica similar <sup>53</sup>. En general la respuesta clínica a los corticosteroides es buena a corto plazo, a pesar de que la mejoría histológica no se observa en un gran porcentaje de casos. Además es frecuente la recidiva clínica al suspenderlos <sup>41</sup>.

Los casos con recaída tras suspender los corticosteroides o aquéllos en remisión clínica que han pasado una ECR-I, podrían ser candidatos a tratamiento inmunosupresor de larga duración. El fármaco más ensayado ha sido la azatioprina con un elevado índice de respuesta clínica e histológica <sup>54</sup>. La dosis y duración del tratamiento no están bien establecidos y en general, se recomienda seguir la misma pauta que en la enfermedad inflamatoria intestinal.

La ciclosporina A, infliximab, tacrolimus y metotrexate, han obtenido resultados variables en casos clínicos aislados <sup>55</sup>. Quizás el infliximab ha sido el más evaluado y con mejores resultados en varios casos. Su uso se podría reservar para las situaciones de intolerancia a la azatioprina, o falta de respuesta a la misma.

### **7.2. Tratamiento de la ECR tipo II**

No existe un tratamiento establecido para esta forma agresiva de la ECR. Se admite no obstante, que ante una población linfocitaria aberrante y clonal, el enfoque terapéutico debe ser más agresivo <sup>56</sup>. Aquí los corticosteroides o el infliximab, pueden favorecer una mejoría clínica transitoria, pero sin efecto alguno sobre la proliferación clonal. Los inmunosupresores como la azatioprina pueden incluso favorecer la progresión a linfoma y no está recomendado su uso <sup>56</sup>. La interleuquina-10 humana recombinante (IL10-hr), ha sido empleada con el objeto de inhibir la

respuesta inmune de tipo Th1, frente a la gliadina. Sin embargo, no ha mostrado su eficacia, en una serie de 10 casos descritos de ECR-II <sup>57</sup>.

Agentes antineoplásicos utilizados en el manejo de leucemias y linfomas, han sido recientemente ensayados. La cladribina (2-clorodeoxyadenosina), es un análogo sintético de la purina, empleado en la leucemia de células peludas (Tipo poco frecuente de linfoma T). Su empleo en una serie de casos de ECR-II, ocasionó una mejoría clínica e histológica, aunque con persistencia de la población linfocitaria aberrante y progresión a linfoma en el 40% de los casos <sup>58</sup>.

El alemtuzumab, es un anticuerpo monoclonal anti-CD52, utilizado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Su empleo en un caso de ECR-II originó una mejoría clínica e histológica, junto con un descenso progresivo de la población de linfocitos aberrantes clonales y mantenimiento de la remisión durante más de 36 meses <sup>59</sup>. La respuesta ha sido variable en otros casos, quizás asociado a diferentes estadios de la enfermedad.

El trasplante autólogo de médula ósea, después de una quimioterapia intensiva, ha sido utilizado, tanto en el linfoma establecido <sup>59</sup> como en una serie de ECR-II, con buenos resultados clínicos, histológicos y reducción en la población linfocitaria clonal <sup>60</sup>.

A pesar de todo, en la actualidad no se dispone de un tratamiento idóneo para esta población clonal presente en la ECR-II, por lo cual se siguen buscando terapias innovadoras, que actúen de modo más específico. En este sentido, el bloqueo de la interleuquina-15 podría ser un enfoque prometedor. La producción de esta citoquina está aumentada por el epitelio de los pacientes con ECR-II <sup>38</sup>. Además se ha descrito que puede inducir linfoma cuando se sobre-expresa en ratones transgénicos <sup>61</sup> y que dirige la expansión y actividad de los LIEs frente a los enterocitos <sup>37,38,62,63</sup>. De este modo, bloqueando su actividad, se lograría no sólo eliminar la población de LIEs aberrante, sino también prevenir la destrucción del epitelio.

## Referencias

1. Murray JA, Watson T, Clearman B, et al. *Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease*. Am J Clin Nutr. 2004; 79: 669-73.
2. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. *Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet*. Am J Gastroenterol. 2010; 105: 1412-20. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.10>
3. Vivas S, Ruiz de Morales JM. *Refractory celiac disease*. Gastroenterol Hepatol. 2008; 31: 310-6.
4. Rubio-Tapia A, Murray JA. *Classification and management of refractory coeliac disease*. Gut. 2010; 59: 547-57. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.195131>
5. Bazzigaluppi E, Roggero P, Parma B, et al. *Antibodies to recombinant human tissue-transglutaminase in coeliac disease: diagnostic effectiveness and decline pattern after gluten-free diet*. Dig Liver Dis. 2006; 38: 98-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2005.10.020>
6. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, et al. *Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease*. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1079-87. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07284.x>
7. Troncone R, Mayer M, Spagnuolo F, et al. *Endomysial antibodies as unreliable markers for slight dietary transgressions in adolescents with celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995; 21: 69-72. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199507000-00012>
8. Murphy MS, Sood M, Johnson T. *Use of the lactose H2 breath test to monitor mucosal healing in coeliac disease*. Acta Paediatr. 2002; 91: 141-4. <http://dx.doi.org/10.1080/080352502317285117>
9. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. *The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet*. Gastroenterology. 1997; 112: 1830-8. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9178673>
10. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, et al. *Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach*. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 2016-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x>
11. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. *High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal*. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 839-43. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07379.x>
12. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, et al. *Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study*. Dig Dis Sci. 1995; 40: 2555-60. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02220441>
13. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, et al. *Patients With Celiac Disease Have an Increased Risk for Pancreatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10: 1136-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.023>
14. Fine KD, Do K, Schulte K, et al. *High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome*. Am J Gastroenterol. 2000; 95: 1974-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02255.x>

15. Stewart M, Andrews CN, Urbanski S, et al. *The association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study*. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 1340-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04666.x>
16. Yang A, Chen Y, Scherl E, et al. *Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease*. Inflamm Bowel Dis. 2005; 11: 528-32. <http://dx.doi.org/10.1097/01.MIB.0000161308.65951.db>
17. Parmar AS, Lappalainen M, Paavola-Sakki P, et al. *Association of celiac disease genes with inflammatory bowel disease in Finnish and Swedish patients*. Genes Immun. 2012; 13: 474-80. <http://dx.doi.org/10.1038/gene.2012.21>
18. Ventura A, Magazzu G, Greco L. *Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease*. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology. 1999; 117: 297-303. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.1999.0029900297>
19. De Tomas J, Munoz Calero A, Gonzalez Lara V, et al. *Ulcerative jejunitis: a complication of celiac disease*. Rev Esp Enferm Dig. 1994; 86: 761-3.
20. Corazza GR, Biagi F, Volta U, et al. *Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults*. Lancet. 1997; 350: 106-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)01042-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)01042-8)
21. Diez R, Garcia MJ, Vivas S, et al. *Gastrointestinal manifestations in patients with primary immunodeficiencies causing antibody deficiency*. Gastroenterol Hepatol. 2010; 33: 347-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.12.012>
22. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. *Hematologic manifestations of celiac disease*. Blood. 2007; 109: 412-21. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104>
23. Krauss N, Schuppan D. *Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2006; 16: 317-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2006.03.005>
24. Green PH, Rubin M. *Capsule endoscopy in celiac disease: diagnosis and management*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2006; 16: 307-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2006.03.003>
25. Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ, et al. *Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease*. Endoscopy. 2006; 38: 42-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-921188>
26. Trier JS, Falchuk ZM, Carey MC, et al. *Celiac sprue and refractory sprue*. Gastroenterology. 1978; 75: 307-16.
27. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. *American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease*. Gastroenterology. 2006; 131: 1981-2002. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.004>
28. Trier JS. *Celiac sprue*. N Engl J Med. 1991; 325: 1709-19. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199112123252406>
29. Biagi F, Corazza GR. *Defining gluten refractory enteropathy*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13:561-5, Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al. *Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 445-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.006>
30. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, et al. *The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center*. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 923-8. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.104>
31. West J. *Celiac disease and its complications: a time traveller's perspective*. Gastroenterology. 2009; 136: 32-4. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.11.026>

32. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. *Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II*. Gastroenterology. 2009; 136: 81-90. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.069>
33. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Nat Rev Immunol. 2002; 2: 647-55. <http://dx.doi.org/10.1038/nri885>
34. Marsh MN. *Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue')*. Gastroenterology. 1992; 102: 330-54.
35. Collin P, Wahab PJ, Murray JA. *Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005; 19: 341-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2005.01.005>
36. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. *Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma*. French Coeliac Disease Study Group. Lancet 2000; 356: 203-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02481-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02481-8)
37. Daum S, Weiss D, Hummel M, et al. *Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and refractory sprue*. Gut. 2001; 49: 804-12. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.49.6.804>
38. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, et al. *Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease*. Gut. 2006; 55: 469-77. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.068684>
39. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, et al. *Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease*. Gastroenterology. 2003; 125: 730-45. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01047-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01047-3)
40. Malamut G, Meresse B, Cellier C, et al. *Refractory celiac disease: from bench to bedside*. Semin Immunopathol. 2012; 34: 601-13. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-012-0322-z>
41. Isaacson PG. *Relation between cryptic intestinal lymphoma and refractory sprue*. Lancet 2000; 356: 178-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02472-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02472-7)
42. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. *Refractory coeliac disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005; 19: 413-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2005.02.001>
43. Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T, et al. *Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease*. Gut. 2003; 52: 205-11. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.2.205>
44. Gay G, Delvaux M, Fassler I. *Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy*. Endoscopy. 2006; 38: 49-58. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-921176>
45. Mallant M, Hadithi M, Al-Toma AB, et al. *Abdominal computed tomography in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma*. World J Gastroenterol. 2007; 13: 1696-700. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.12.012>
46. Patey-Mariaud De Serre N, Cellier C, Jabri B, et al. *Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method*. Histopathology. 2000; 37: 70-7. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2559.2000.00926.x>
47. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, et al. *Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue*. Gastroenterology. 1998; 114: 471-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70530-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70530-X)
48. de Mascarel A, Belleanne G, Stanislas S, et al. *Mucosal intraepithelial T-lymphocytes in refractory celiac disease: a neoplastic population with a variable CD8 phenotype*. Am J Surg Pathol. 2008; 32: 744-51. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e318159b478>

49. Liu H, Brais R, Lavergne-Slove A, et al. *Continual monitoring of intraepithelial lymphocyte immunophenotype and clonality is more important than snapshot analysis in the surveillance of refractory coeliac disease*. Gut. 2010; 59: 452-60.  
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.186007>
50. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, et al. *Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience*. Gastroenterology. 2009; 136: 99-107; quiz 352-3.
51. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suarez-Vilela D. *Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma*. N Engl J Med. 2006; 354: 2514-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc053129>
52. Hoffmann M, Vogelsang H, Kletter K, et al. *18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for assessment of enteropathy-type T cell lymphoma*. Gut. 2003; 52: 347-51. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.3.347>
53. Olaussen RW, Lovik A, Tollefsen S, et al. *Effect of elemental diet on mucosal immunopathology and clinical symptoms in type 1 refractory celiac disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3: 875-85.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00295-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00295-8)
54. Daum S, Ipczynski R, Heine B, et al. *Therapy with budesonide in patients with refractory sprue*. Digestion. 2006; 73: 60-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000092639>
55. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, et al. *Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:487-94.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01687.x>
56. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, et al. *Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report*. Gastroenterology. 2002; 122: 800-5.  
<http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.31874>
57. Cellier C, Cerf-Bensussan N. *Treatment of clonal refractory celiac disease or cryptic intraepithelial lymphoma: A long road from bench to bedside*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 1320-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.011>
58. Mulder CJ, Wahab PJ, Meijer JW, et al. *A pilot study of recombinant human interleukin-10 in adults with refractory coeliac disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13: 1183-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200110000-00010>
59. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. *Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 1322-7; quiz 1300.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.07.007>
60. Rongey C, Micallef I, Smyrk T, et al. *Successful treatment of enteropathy-associated T cell lymphoma with autologous stem cell transplant*. Dig Dis Sci. 2006; 51: 1082-6.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-006-8013-z>
61. Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, et al. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells*. Blood. 2007; 109: 2243-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-08-042820>
62. Fehniger TA, Suzuki K, Ponnappan A, et al. *Fatal leukemia in interleukin 15 transgenic mice follows early expansions in natural killer and memory phenotype CD8+ T cells*. J Exp Med. 2001; 193: 219-31. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.193.2.219>
63. van Heel DA. *Interleukin 15: its role in intestinal inflammation*. Gut. 2006; 55: 444-5.  
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.079335>

**Abreviaturas utilizadas**

DSG: Dieta sin gluten

EC: Enfermedad celíaca

ECR: Enfermedad celíaca refractaria

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

HLA: Antígeno linfocitario de histocompatibilidad

IL: Interleuquina

LIEs: Linfocitos intraepiteliales

SBI: Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

TCR: Receptor de la célula T