

# Enfermedad Celíaca Refractaria

---

**8 de Mayo de 2014**

Dres. J. Menoni, L. García, A. Taborda, C. Barneix.  
CM1 Prof. Dr. Jorge Facal

## Historia Clínica

SM, 50 años

### AP

- ▶ Hipotiroidismo
- ▶ Enfermedad celíaca diagnosticada hace 10 años por biopsia y anticuerpos. Múltiples ingresos por empujes. Malabsorción clínica. Atrofia vellositaria persistente (Marsh 3)
- ▶ TVP en 3 oportunidades, bajo anticoagulación
  - Déficit proteína C, S y AT III

## Historia Clínica

### EA:

Diarrea

### Examen Físico:

Lúcido. Deshidratado. Palidez cutáneo mucosa

Desnutrición proteico-calórica. Edemas generalizados

ABD distendido, blando, depresible, dolor a la palpación difusa

### Bioquímica sanguínea

- ▶ Potasio 2,1 mmol/l
- ▶ Mg 0,87 mg/dl
- ▶ Calcio 5,2 mg/dl (corregido por Albúmina 6,6 mg/dl)
- ▶ Albúmina 2,6 g/dl
- ▶ Hemograma: Hb 9 g/dl N/N, PLQ y GB normal

### Tratamiento

- ▶ DLG
- ▶ Reposición hidroelectrolítica i/v
- ▶ Corticoides sistémicos
- ▶ Rifaximina
- ▶ Complementos nutricionales

### Evolución

- ▶ Persiste con diarrea y elementos disabsortivos a pesar del tratamiento
- ▶ Se inicia nutrición parenteral
- ▶ Continuo requerimiento de aporte electrolitos i/v

### Causas de persistencia signo-sintomatología

#### Incumplimiento de dieta, aparente o inaparente

- ▶ Cumplimiento de dieta
- ▶ Ac tTG bajos

#### Intolerancia a otros alimentos

- ▶ Hidratos de carbono: Medición de hidrógeno espirado
- ▶ No contamos con pruebas específicas

#### Sobrecrecimiento bacteriano

- ▶ Prueba terapéutica con rifaximina, sin respuesta clínica

## Historia Clínica

### Insuficiencia pancreática

- ▶ No contamos con determinación de quimiotripsina y elastasa en heces
- ▶ Prueba terapéutica con enzimas pancreáticas, sin mejoría clínica

### Parasitosis

- ▶ Coproparasitarios negativos



## Historia Clínica

### Colitis microscópica/colágena; EII; Yeyunitis ulcerativa

- ▶ Sin evidencias endoscópicas orientadoras

### Linfoma intestinal

- ▶ Biopsia no compatible
- ▶ Entero RM normal

- ▶ FGC: nodularidad difusa de la mucosa duodenal, sectores desaparición de pliegues
- ▶ Biopsia: atrofia vellositaria parcial asociada a aumento de LIE (Marsh 3)
- ▶ FCC: normal

Enfermedad celiaca refractaria Tipo I/II

- ▶ Diagnostico de exclusión
- ▶ IHQ de biopsia duodenal: CD3, CD4 Y CD8 positivo. CD 45 Ro positivo
- ▶ Citometría de flujo de biopsia duodenal: Estudio para CD3, CD8, CD45, entre otros. Células con características linfoides en 16% de células nucleadas, donde predominan elementos de línea T sin atipias. Sin fenotipos linfoides sugestivos de clonalidad

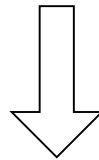
ECR tipo I

Tratamiento

- ▶ Prednisona 1 mg/k vo
- ▶ Azatiporina 50 mg dia
  
- ▶ Buena respuesta, control al mes sin diarrea, ni elementos de malabsorción clínicos y analíticos

En suma

- ▶ 50 años, Hipotiroideo
- ▶ EC cumpliendo DLG, persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción
- ▶ Descartadas causas más frecuentes de no respuesta DLG
- ▶ IHQ y citometría de flujo compatibles



ECR

ENFERMEDAD CELÍACA  
REFRACTARIA  
(ECR)

## Definición de Enfermedad Celíaca

- ▶ Enteropatía que afecta a individuos genéticamente predispuestos (HLA DQ8-2), al entrar en contacto con alimentos que contienen gluten
- ▶ Lesión histológica característica, no patognomónica
- ▶ Anticuerpos característicos

## Formas clínicas

- ▶ Clásica
  - Síntomas gastrointestinales
  
- ▶ Atípica
  - Síntomas no gastrointestinales - habitualmente monosintomática u oligosintomática
  
- ▶ Silente
  - Sin síntomas a pesar de la presencia de una lesión intestinal característica

## Lesiones Histológicas

### Clasificación de Marsh modificada

- ▶ Marsh 0: mucosa preinfiltrativa
- ▶ Marsh 1: incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (LIE)
- ▶ Marsh 2: hiperplasia de criptas
- ▶ Marsh 3: atrofia vellositaria, (a: parcial, b: subtotal, c: total)



### Anticuerpos séricos para el diagnóstico

- ▶ Anticuerpo antiendomisio IgA (IgA AEM)
- ▶ Anticuerpo IgA antitransglutaminasa tisular (IgA tTG)
- ▶ Anticuerpo IgA antigliadina (IgA AGA)
- ▶ Anticuerpo IgG antigliadina (IgG AGA)
- ▶ Anticuerpos anti Péptidos deaminados de gliadina (DGP)

**Table 6. Statistical performance of individual CD serologic tests and some combinations.<sup>a</sup>**

Test	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, <sup>b</sup> %	NPV, %	PLR	NLR	AUC/ROC
IgA a-DGP	98.3	93.8	92.2	98.7	15.9	0.02	0.995
95% CI	91.0–99.7	86.2–97.9					0.964–0.998
IgG a-DGP	96.7	100.0	100.0	97.6	NC	0.03	0.989
95% CI	88.4–99.5	95.5–100.0					0.954–0.999
IgA + IgG a-DGP	98.3	98.8	98.3	98.8	79.6	0.02	0.996
95% CI	91.0–99.7	93.3–99.8					0.966–0.998
IgA a-tTG	95.0	97.5	96.6	96.3	38.5	0.05	0.996
95% CI	86.1–98.9	91.3–99.6					0.967–0.998
IgA AAA	86.7	95.1	92.9	90.6	17.5	0.14	0.967
95% CI	75.4–95.2	87.8–98.6					0.922–0.990
IgA a-DGP + IgA a-tTG	100.0	92.6	90.9	100.0	13.5	0	
95% CI	94.0–100.0	84.6–97.2					
IgG a-DGP + IgA a-tTG	100.0	97.5	96.7	100.0	40.0	0	
95% CI	94.0–100.0	91.3–99.6					
IgA + IgG a-DGP + a-tTG	100.0	96.3	95.2	100.0	27.0	0	
95% CI	94.0–100.0	89.5–99.2					

<sup>a</sup> The statistical performance of the 3 combinations assessed is reported considering a result to be positive if at least 1 of the 2 tests has a concentration above the cutoff and negative if both are below the cutoff.

<sup>b</sup> PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; PLR, positive likelihood ratio; NLR, negative likelihood ratio; AUC, area under the curve.

## Causas de persistencia de síntomas

Incumplimiento de la dieta (aparente/inaparente)	Intolerancia a otros alimentos (lactosa, fructosa)
Sobrecrecimiento bacteriano	Insuficiencia pancreática
Colitis microscópica o colitis colágena	Enfermedad inflamatoria intestinal
Esprue colágeno	Giardiasis
Yeyunitis ulcerativa	Enteropatía autoinmune
Linfoma intestinal	Otros tumores
<b>Enfermedad celíaca refractaria</b>	

## Enfermedad Celíaca Refractaria

Atrofia vellositaria y diarrea persistente sin respuesta a la DLG durante al menos 6 meses

- Tipo I: LIE con fenotipo similar a los pacientes con EC activa sin haber comenzado DLG
- Tipo II: LIE con fenotipo «aberrante», pierden marcadores de superficie (CD3, CD8 y TCR), conservando el CD103 (intraepitelial), así como la expresión de CD3 (intracitoplasmático). Monoclonalidad del TCR, considerado como un linfoma T latente

## Características Clínicas

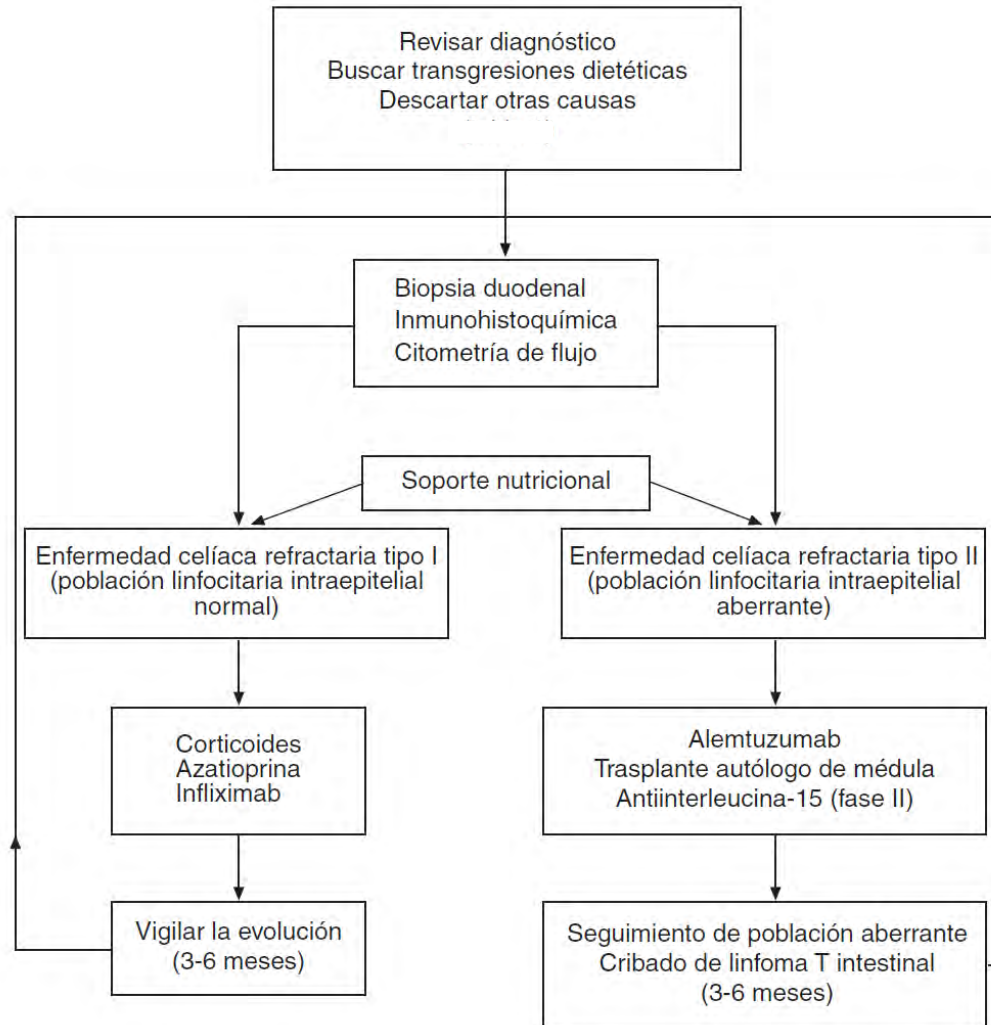
ECR tipo I	ECR tipo II
Diarrea	
Malabsorción	
Jóvenes	50 - 60 años
Fenómenos tromboembólicos	Lesiones cutáneas
Enf. Al asociadas	Fiebre

### Diagnostico:

- ▶ IHQ: tinción de CD103, CD3 y CD8
- ▶ Citometría de flujo: marcadores de superficie CD103, CD3 y CD8
- ▶ Técnicas moleculares: reordenamiento TCR (poli o monoclonal)

Tratamiento:

ECR Tipo I	ECR Tipo II
Dieta libre de gluten	
Dieta rica en aminoácidos	Corticoides mejoran inflamación
Prednisona 1 mg/kg	Inmunosupresores favorecen progresión
Corticoides locales	Agentes antineoplásicos
Inmunosupresores (azatioprina, infliximab)	Trasplante autólogo de médula ósea
	Antiinterleucina-15 (fase II)





### Evolución y Pronóstico

- ▶ ECR Tipo I
  - 80-96% de sobrevida a los 5 años
  - complicaciones nutricionales
  
- ▶ ECR Tipo II
  - 44-58% de sobrevida a los 5 años
  - LT aberrantes pueden transformarse en linfomas T de alto grado

## Bibliografía

- P. Nijeboer, R.L.J. van Wanrooij, G.J. Tack, C.J. J.Mulder, G. Bouma. Update on the Diagnosis and Management of Refractory Coeliac Disease. Gastroenterology Research and Practice. Volume 2013, Article ID 518483.
- S. Vivas Alegrea, J. M. Ruiz de Moralesb. Enfermedad celíaca refractaria. Gastroenterol Hepatol. 2008;31(5):310-6.
- I. Polanco Allué. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de sanidad y consumo. España 2008.
- J. Bai,, C. Catassi, M. Fried, G.R. Corazza, D. Schuppan, M.J.G. Farthing et al. Guías mundiales de la Organización mundial de gastroenterología. Enfermedad celíaca. Abril 2012
- S. Niveloni, E. Sugai, E. Smecuol, Z. Kogan, A. Cabanne, M.L.Moreno et al. Antibodies against Synthetic Deamidated Gliadin Peptides as Predictors of Celiac Disease: Prospective Assessment in an Adult Population with a High Pretest Probability of Disease. Clinical Chemistry 53:12. 2186–2192 (2007).
- A. Di Sabatino, F. Biagi, P.G. Gobbi, G. Corazza. How I treat enteropathy-associated T cell linfoma. Blood Journal International. 2012 119:2450-2468.
- Fernandez-Jimenez N, Plaza-Izurieta L, Bilbao JR. La Enfermedad Celíaca: Marcadores genéticos. En Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 103-121.
- Arranz E, Montalvillo E, Garrote JA. Inmunopatogenia de la enfermedad celíaca. En Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España: OmniaScience; 2012. p. 123-149.
- Farré C. Utlidad de la serología en el cribado, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad celíaca. En Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 151-170.