

¿Enfermedad Celíaca Refractaria a una dieta libre de Gluten?

Leann M. Mikesh,¹ Sheila E. Crowe,² Grant C. Bullock,¹ Nancy E. Taylor,¹ and David E. Bruns^{1,a}

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 75 años de edad de un hospital externo fue referida debido a signos continuos y síntomas de enfermedad celíaca (enteropatía sensible al gluten) que persistía a pesar de que ella misma reporto haberse integrado a un régimen de dieta sin gluten. La paciente reportó gases excesivos, distensión intestinal, pérdida de peso de 15 libras durante los pasados años, insomnio y salpullido sobre sus extremidades inferiores. La paciente había requerido hospitalizaciones, fluidos intravenosos y continua terapia con corticosteroides por 6 meses.

Se había hecho un diagnóstico de enfermedad celíaca 6 años antes, basándose en (a) signos y síntomas gastrointestinales característicos con cultivos de heces y análisis de toxina *Clostridium difficile* negativos, (b) serología positiva para enfermedad celíaca, (c) colonoscopia sin reconocimiento con resultados aleatorios de biopsia normal (d) resultados de la biopsia del intestino delgado mostrando evidencia de embotamiento de las vellosidades con incremento crónico de inflamación de células. En ese momento, los resultados de laboratorio de la paciente incluían anticuerpo antigliadina (AGA) IgG 0.8 AU (<10 AU), anti-AGA IgA 1.1 AU (<5 AU), anti-tejido transglutaminasa (tTG) IgA 9.2 AU (<4 AU) y los valores de IgA total e IgA anticuerpo anti-endolisial (EMA) normales. Un escaneo por tomografía computarizada resultó negativo para linfoma y una serie gastrointestinal superior y rayos x del intestino delgado con contraste de bario también fueron normales. Los resultados de la biopsia endoscópica obtenidos durante los dos años anteriores mostraron continua atrofia de las vellosidades con linfocitos intraepiteliales. Poco tiempo antes de la remisión de la paciente, biopsias repetidas mostraron embotamiento de vellosidades con aumento de inflamación crónica, hallazgos confirmados por un patólogo gastrointestinal en nuestra institución.

La paciente, una mujer de edad avanzada, agradable, de aspecto frágil sin angustia aguda, retirada y

casada con dos hijos adultos. Negó fumar tabaco y uso de alcohol y no tenía historia de enfermedad celíaca, daño al hígado o cáncer de colon. Su historia médica era notable por la colocación de un stent en la arteria carótida cinco años antes. El examen físico no mostró nada notable excepto la presencia de un salpullido maculopapular inconsistente con la dermatitis herpetiforme y con distribución dependiente sobre las piernas.

La presión sanguínea de la paciente era de 133/59 mmHg, pulso 51 latidos/min, temperatura 36.5°C y peso de 59.4 kg. Los resultados de laboratorio desde su referencia incluyeron: vitamina B₁₂ 245 ng/L [intervalo de referencia (RI), 251–911 ng/L], hierro 370 µg/L (RI, 400–1450 µg/L), anti-tTG IgA 13 AU (RI, 0–20 AU), y 5' nucleotidasa 22.1 U/L (RI, 4.0–11.5 U/L).

La paciente asistió con un nutriólogo e implementó los cambios recomendados en su dieta para eliminar el gluten. Sus síntomas mejoraron temporalmente, con un regreso a la función intestinal normal, pero después de un corto tiempo sus síntomas fueron apareciendo nuevamente. Los resultados de pruebas posteriores excluyeron condiciones que se conoce que complican o coexisten con la enfermedad celíaca, incluyendo sobre crecimiento bacteriano, colitis microscópica e intolerancia a la lactosa. Debido a que los síntomas de la paciente fueron refractarios al tratamiento y requirieron el uso prolongado y continuo de terapia de cortico esteroides, se realizó una esófago gastroduodenoscopia con biopsias del duodeno y una muestra de tejido para biopsia del intestino delgado preparado con formalina siendo enviados al laboratorio de diagnóstico molecular para pruebas adicionales.

DISCUSIÓN

ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca es un desorden impulsor de células T, multifactorial crónico inflamatorio del intestino delgado caracterizado por inflamación de la mucosa, atrofia de vellosidades e hiperplasia encriptada; tiene una prevalencia del 1% aproximado de la población. Entre las enfermedades autoinmunes, el padecimiento celíaco es único en el que un desencadenante ambiental (gluten) y un auto antígeno (transglutaminasa tisular) han sido identificados (1).

Las fuentes principales de gluten en la dieta son trigo, centeno, cebada y avena, pero en el caso de la

¹ Department of Pathology and ² Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA.

^a Dirigir correspondencia al autor al Departamento de Patología, Box 800214, University of Virginia Medical School, Charlottesville, VA 22908; e-mail deb6j@virginia.edu.

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad y rangos de probabilidad de pruebas serológicas comunes para enfermedad celíaca.¹

| Prueba | Sensibilidad | Especificidad | Rango de Probabilidad Positiva | Rango de Probabilidad Negativa |
|------------|--------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|
| IgA-EMA-ME | 80–90% | 99.5% | 160–180 | 0.1–0.2 |
| IgA-EMA-HU | 92.5% | 99.6% | 231 | 0.1 |
| IgA-tTG-GP | 85–95% | 95.4% | 18–21 | 0.05–0.16 |
| IgA-tTG-HR | 90.2% | 95.4% | 20 | 0.1 |

¹Adaptado de (7). Los valores mostrados son de un meta análisis de población mezclada de adultos y niños en una variedad de entornos clínicos. EMA, Anticuerpo endomisial; ME esófago de mono; HU cordón umbilical humano; ITG transglutaminasa tisular; GP, conejillos de indias; HR recombinante humano.

avena, no se ha encontrado que contribuya a la enfermedad celíaca. El gluten es desglosado en pequeños péptidos por ácido gástrico y enzimas digestivas. En el intestino la tTG convierte la glutamina en ácido glutámico, por tanto incrementa la afinidad de la unión de péptidos de gluten en la hendidura de moléculas de HLA clase II. Los péptidos modificados son reconocidos inapropiadamente por las células T auxiliares, quizá debido al mimetismo molecular de los péptidos microbiales. La identidad de estos péptidos inmuno genéticos ha sido determinada (2–4). La mayoría de los individuos con enfermedad celíaca expresan HLA-DQ2 (95% de los pacientes), y los otros expresan normalmente HLA-DQ8. La presencia de of HLA-DQ2 y/o DQ8 solitario, sin embargo, no es suficiente para la enfermedad, lo que involucra otros factores contribuyentes como un loci genético adicional, estrés, inflamación e infección. La clave del tratamiento para enfermedad celíaca es una adherencia por vida a una dieta estricta libre de gluten.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA

El diagnóstico para enfermedad celíaca está basado en la concordancia de pruebas serológicas, biopsia del intestino delgado y la resolución de síntomas con el retiro de gluten de la dieta (5, 6). Las pruebas serológicas para enfermedad celíaca incluyen IgA anti EMA, IgA anti ITG e IgC. Las pruebas anti AGA no se recomiendan ampliamente debido a su baja sensibilidad y especificidad [anti-AGA IgA sensibilidad 75%–95%, especificidad 80%–95% (7); anti-AGA IgG sensibilidad 57%–100%, especificidad 47%–94% (8)].

En la prueba anti-EMA, los anticuerpos del suero de esta paciente se unen al tejido conectivo rodeando las células de músculo liso tanto del esófago de de mono o cordón umbilical humano y son detectados por inmuno fluorescencia. La identificación de EMA como tTG llegaron al desarrollo de inmunoensayos anti-tTG. El primer ensayo usó conejillos de indias; los ensayos actuales usan ITG humano, tanto nativo (de eritrocitos) como recombinante. La prueba anti-tTG es

fácil de realizar y más efectiva en costo que la anti-EMA, y sus resultados son objetivos y cuantitativos. La prueba se acerca a un 100% de especificidad y >90% de sensibilidad para enfermedad celíaca en una variedad de entornos clínicos y poblaciones (ver Tabla 1) (7). Una prueba para anticuerpos para un amino-ácido 9 deamidado péptido gliadina se ha vuelto recientemente disponible de manera comercial, pero pocos estudios de precisión diagnóstica han sido publicados.

El estándar de oro para el diagnóstico es una valoración histopatológica para 4–8 biopsias de especímenes de mucosa del intestino delgado obtenido mientras la paciente está en una dieta conteniendo gluten.

CAUSAS DE FALLO PARA RESPONDER AL TRATAMIENTO

La paciente del caso es parte de un pequeño grupo de individuos con enfermedad celíaca cuyo padecimiento no responde a la dieta libre de gluten. Las tres causas principales de falla en el tratamiento son (i) falla inadvertida o intencional para seguir una dieta estrictamente libre de gluten; (ii) otras complicaciones o condiciones coexistentes como un sobre crecimiento bacteriano en intestino delgado, intolerancia a la lactosa, o colitis microscópica; y (iii) padecimiento refractario a una dieta libre de gluten. La paciente describió aquí que estaba complacida con la dieta y los estudios diagnósticos no revelaron evidencia de intolerancia a la lactosa, colitis microscópica, sobre crecimiento bacteriano en el intestino delgado, yeyunitis ulcerosa o linfoma. Estos hallazgos sugieren un diagnóstico de enfermedad celíaca refractaria, lo que se caracteriza por atrofia persistente de las vellosidades con un incremento de linfocitos intraepiteliales en el intestino delgado mientras que la paciente se encontraba en una dieta a largo plazo libre de gluten. Tanto en la enfermedad celíaca responsiva como refractaria, los anticuerpos celíacos por lo general menguan con la terapia dietética (como se observa en este caso) y permanece cerca del intervalo de referencia a menos que los individuos sean expuestos de nuevo al gluten.

Hay dos tipos de enfermedad celíaca refractaria y se diferencian por el tipo de la población de células T en la mucosa intestinal, policlonal en la enfermedad tipo 1 y clonal en tipo 2 (9). A pesar de la presencia de esta población de células clonales T se llama “linfoma intraepitelial oculto”, este hallazgo no implica un diagnóstico de un proceso maligno, aunque en un subconjunto de estos pacientes se desarrolla enteropatía asociada con linfoma en células T.

REDISTRIBUCIÓN DEL GEN *TCR γ*

En la paciente del caso, el ensayo de redistribución de un receptor de células T, el gen γ locus (*TCR γ*), fue la prueba molecular realizada en la biopsia de muestras intestinales para comprobar la presencia de una población clonal de células T.

La *TCR γ* funcional humana está codificada en un redistribución al azar de 1 a 10 segmentos variables (V) y 1 a 5 segmentos unidos (J) del gen *TCR γ* . Durante la maduración de las células T en la médula ósea, los seg-

mentos (V) y (J) se reordenan al azar para formar una cadena funcional *TCR γ* .

Los segmentos de la cadena *TCR γ* se localizan en el cromosoma 7p14 y cada célula T lleva 2 alelos (paterno y materno de este lugar. Durante el desarrollo de las células T uno o ambos alelos experimentan redistribuciones por lo que una población clonal de células T lleva 1 (monoalélica) o 2 (bialélicas) cadenas de genes *TCR γ* reordenados.

En las pruebas para para células T clonales, pares de engrosados de PCR específico apuntan a las regiones conservadas acompañando los segmentos (V) y (J). Los segmentos (V) y (J) no reordenados en la configuración de la línea germinal se separan, y por lo tanto no dan lugar a los productos de PCR. Un producto de PCR puede aparecer solo de segmentos (V) y (J). Cada redistribución específico de (V) y (J) produce un producto PCR de un tamaño característico. Los individuos que no tienen enfermedad celíaca tendrán muchas células T diferentes, cada una con un específico TCR (una

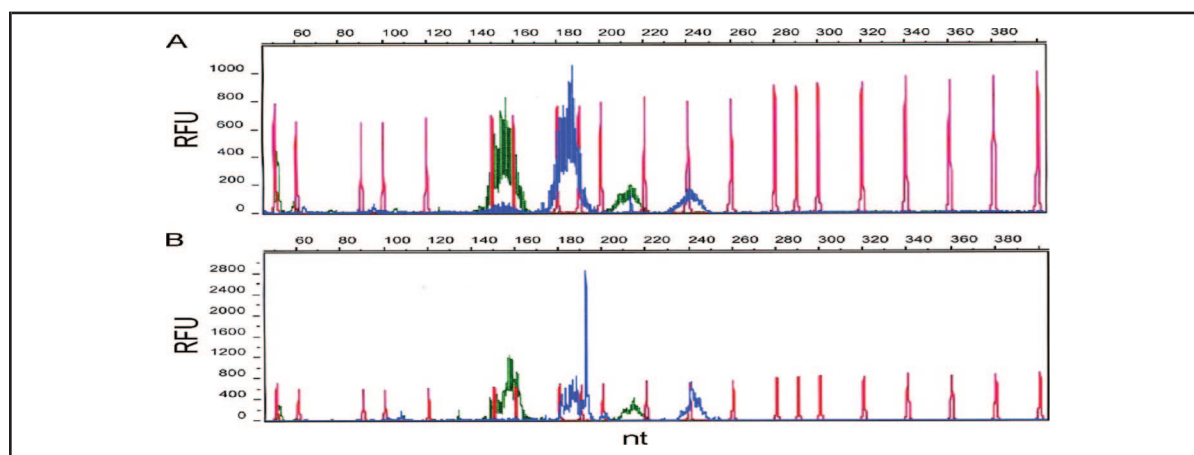


Figura 1. Estudio de Redistribución del gen *TCR γ* .

El ensayo de clonalidad del gen *TCR γ* basado en PCR muestra los productos de cuatro rangos de amplificación de reacciones en tamaño de 145–255 nucleótidos (nt) orientando la TCR $V\gamma$ 1–8 + 10 y 4 de los 5 segmentos del gen $J\gamma$. Las 4 regiones son $V\gamma$ 1–8 para $J\gamma$ 1.1/2.1 (230–255 nt, azul); $V\gamma$ 1–8 para $J\gamma$ 1.3/2.3 (195–230 nt, verde); $V\gamma$ 10 para $J\gamma$ 1.1/2.1 (175–195 nt, azul); y $V\gamma$ 10 para $J\gamma$ 1.3/2.3 (145–175 nt, verde). Cada célula en una población clonal de células T lleva las mismas redistribuciones en (V) y (J), produciendo un pico predominante de un tamaño específico con mayor intensidad de fluorescencia que la población policlonal de células T de reserva. Este hallazgo indica que una población de células T ha proliferado y superado en número a otras células T. Este tamaño de distribución de los productos de PCR está limitado por el número de pares de engrosados usados y muestra una distribución de gauss a través de este rango definido de engrosados de tamaños. Uno de los engrosados es fluorescentemente agregado, permitiendo la detección después de una electroforesis capilar en gel. La intensidad de fluorescencia indica la cantidad relativa de cualquier producto de PCR comparado con el resto de la población de productos de PCR. <los marcadores de tamaño se muestran en rojo, (A). El control policlonal produce un patrón esperado para una distribución TCR policlonal. La población policlonal de los picos fluorescentes muestra una distribución al azar de tamaños de pico y alturas sin ninguna señal fluorescente dominante. (b) La biopsia de tejido intestinal de la paciente revela una redistribución predominante del gen *TCR γ* amplificado por engrosamientos dirigidos a $V\gamma$ 10 para $J\gamma$ 1.1/2.1 (175–195 nt, azul). El amplicón predominante (192 nt) produjo un pico fluorescente de alta intensidad más de tres veces mayor que la media policlonal de reserva de alta intensidad.

PUNTOS PARA RECORDAR

- La enfermedad celíaca tiene una prevalencia del 1% y su diagnóstico se basa en la concordancia de pruebas serológicas, biopsia del intestino delgado y la resolución de síntomas tras la retirada del gluten de la dieta.
- El trigo, centeno y cebada son las fuentes de gluten en la dieta que contribuyen a la enfermedad celíaca. El gluten en la avena parece que no contribuye a este padecimiento.
- La prueba para anticuerpos tTG anti-humano proporciona una sensibilidad aproximada del 100%. La prueba de anticuerpos antigliadina no se recomienda debido a la baja sensibilidad y especificidad.
- Existen varias explicaciones posibles para la falla de respuesta de un paciente a la dieta libre de gluten, incluyendo la no aceptación, otras condiciones coexistentes (como sobre crecimiento de bacterias en el intestino delgado, intolerancia a la lactosa y colitis microscópica), y la presencia de la enfermedad refractaria celíaca tipo I o II.
- Una prueba apropiada para la enfermedad celíaca refractaria para la cual tiene que verificarse una verdadera dieta libre de gluten es un estudio de redistribución del gen *TCR γ* para determinar si la clonación de células T prominentes está presente en la mucosa intestinal.

población policlonal), derivando en la formación de productos de PCR de diferentes tamaños (Fig. 1^a). Esta prueba también revela que la biopsia de la muestra intestinal de la paciente de este caso contenía redistribuciones bialélicas del gen TCR (uno de los que se muestran en la Fig. 1B). Este hallazgo de una población de células T predominantemente clonales junto con el embotamiento de las velocidades observado en la biopsia del intestino delgado indicaron un diagnóstico de enfermedad refractaria celíaca tipo II.

PROGNOSIS Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA REFRACTARIA

La supervivencia de cinco años para la enfermedad celíaca refractaria es <50%, siendo mayoría de las causas comunes de muerte el linfoma de las células T e infección. Las opciones de tratamiento incluyen cortico esteroides y agentes inmunosupresores tales como tiopurinas e infliximab. Existe el conocimiento de que la terapia con inmunosupresores promueve la progresión a linfoma, pero no existen datos que confirmen el riesgo. Las terapias bajo investigación incluyen anticuerpos para la IL-15 una citoquina que conducen a un

aumento en la destrucción de eritrocitos en la enfermedad celíaca (10), y el trasplante de células madre.

Dados los resultados de los estudios de TCR, se confirmó a la paciente una estricta adhesión a una dieta libre de gluten, y continuar con su dependencia a esteroides por un periodo de varios meses, la terapia con inmunosupresores se inició con mercaptopurina-6 con el propósito de ir disminuyendo o eliminando la necesidad de terapia de cortico esteroides. La paciente pudo dejar estos últimos y al tiempo de este reporte se encuentra en buen estado solamente usando mercaptopurina-6.

Becas/apoyo financiero: El entrenamiento postdoctoral en química clínica y laboratorio médico de L.M.M.'s es patrocinado por una Beca de Anteriores Presidentes de la Van Slyke Foundation of the American Association for Clinical Chemistry. G.C.B. Es patrocinado por el premio Ruth L. Kirschstein National Research Service Award 1F32HL086046-01. Agradecemos al Departamento de Patología por el apoyo adicional de L.M.M.

Intereses financieros: No se declaran.

Referencias

1. Kagnoff M. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease (Enfermedad celíaca: patogénesis de un modelo de enfermedad inmunogenética). *J Clin Invest* 2007; 117:41-49.
2. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray G, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue (Bases estructurales para la intolerancia en la enfermedad celíaca). *Science (Wash DC)* 2002; 297:2275-2279.
3. Kim C, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid L. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease (Bases estructurales para la presentación mediada de HLA-DQ2 para epítomos de gluten en enfermedad celíaca). *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4175-4179.
4. Jabri B, Sollid L. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease (Mecanismos de enfermedad: inmunopatogénesis de la enfermedad celíaca). *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:516-525.
5. Rostom A, Murray J, Kagnoff M. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease [Revisión técnica del Instituto de la American Gastroenterological Association (AGA) en el diagnóstico y manejo de la enfermedad celíaca]. *Gastroenterology* 2006; 131:1981-2002.
6. NIH Consensus Development Program. NIH consensus development conference on celiac disease (Consenso en el desarrollo del programa NIH. Conferencia sobre consenso en el desarrollo de NIH en enfermedad celíaca). <http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118main.htm> (Acceso Julio 2007).
7. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review (La precisión diagnóstica de pruebas serológicas para enfermedad celíaca: una revisión sistemática). *Gastroenterology* 2005; 128:538-546.
8. Hill I. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? (¿Cuál es la sensibilidad y especificidad en las pruebas serológicas para enfermedad celíaca? ¿Varía la sensibilidad y especificidad en diferentes poblaciones? *Gastroenterology* 2005; 128:525-532.
9. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma (Esprue refractario, enfermedad celíaca y enteropatía asociada a linfoma de células T). French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000; 356:203-208.
10. Mention J, Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease (La interleucina 15: una clave para interrumpir la homeostasis de linfocitos intraepiteliales y linfomagénesis en enfermedad celíaca). *Gastroenterology* 2003; 125:730-745.

Comentario

Robin G. Lorenz

El estándar dorado para el diagnóstico de la enfermedad celíaca (CD) requiere tanto de que en la biopsia duodenal muestre embotamiento de las vellosidades, hiperplasia encriptada y un incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (IELs) como de una biopsia subsecuente del intestino delgado que muestre resolución de estos hallazgos histológicos después de que el paciente es sometido a una dieta libre de gluten (1). El desarrollo de nuevas pruebas serológicas sin embargo, ha resultado en un estándar actual de diagnóstico de IgA anti-tejido transglutaminasa (tTG), que es el antígeno responsable para el desarrollo de anticuerpos endomisiales.

En este caso, el diagnóstico original de la paciente fue a través de una biopsia y el IgA anti-tTG. Sin embargo, ella resultó refractaria a su dieta libre de gluten (una situación que pudo ser atribuible a no haber respetado la dieta). Cuando esta posibilidad es descartada, una razón más preocupante para la pobre respuesta clínica es que la paciente pueda tener serias complicaciones de la enfermedad celíaca, como enteropatía asociada a linfoma en las células T (EATL) o CD refrac-

taria. La EATL es una proliferación clonal de IELs que históricamente ha sido diagnosticada con base de una biopsia y el análisis inmunohistoquímico para determinar la presencia de células T anormales en el epitelio intestinal. Este estudio de caso es una de las primeras investigaciones en usar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el gen receptor de células T con redistribución clonal en biopsias intestinales. Es crucial notar sin embargo, que la población oligo o monoclonal de IEL también puede ser detectada en una gran mayoría de las CD refractarias (ambos tipos I y II), y por tanto la diferenciación entre EATL y la enfermedad tiene un uso limitado (2). El análisis inmunohistoquímico para los receptores superficiales de células T (CD3 y CD8) y el aspecto histológico son más útiles en el diagnóstico de EATL o CD refractario. La serología es útil solo en el diagnóstico inicial.

Becas/Apoyo financiero: No se declara.

Deslindes financieros: No se declaran.

Referencias

1. Green P, Cellier C. Enfermedad Celíaca. *N Engl J Med* 2007; 357:1731-1743.
2. Al-toma A, Verbeek W, Mulder C. The management of complicated celiac disease (El manejo de complicaciones en enfermedad celíaca). *Dig Dis* 2007; 25:230-236.

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL.

Dirigir correspondencia al autor a: University of Alabama at Birmingham, 1825 University Blvd., SHEL 602, Birmingham, AL 35294-2182. Fax 205-996-9113; e-mail rlorenz@uab.edu.

Comentario

Susan H. Barton and Joseph A. Murray^a

Aunque frecuentemente se sospecha de la enfermedad celíaca refractaria (RCD), los diagnósticos alternativos o adicionales pueden explicar generalmente los síntomas de los pacientes. Primero, es importante hacer una revisión cuidadosa del diagnóstico original, especialmente las imágenes de la biopsia y la serología. La ausencia de pares de genes específicos asociados con el riesgo de CD, DQA1*05:DQB1*02 (DQ2) o DQA1*03:DQB1*0302 (DQ8), hace que sea poco probable la CD, la RCD se caracteriza dentro del tipo I

(fenotipo policlonal) y tipo II (expansión clonal de una población aberrante de células T intraepiteliales). El fenotipo monoclonal puede detectarse a través del análisis inmunohistoquímico para linfocitos intraepiteliales, lo que tendrá CD3 citoplásmico pero carece de los marcadores típicos de células T, incluyendo CD8, CD4 y el receptor de células T α F1. El análisis de la redistribución de células T por PCR en DNA extractado de biopsias de intestino es un método alternativo para identificar un clon de células T, como en este reporte de caso. Aunque se puede obtener suficiente DNA para la PCR de biopsias fijas, hemos encontrado que las muestras frescas congeladas tienen un mejor rendimiento de DNA, haciendo posible la secante Southern en adición a la técnica sensible pero menos específica PCR. También debe notarse que la extracción de DNA destruye los bloques de tejido, por lo que

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN.

^a Dirigir correspondencia a este autor a: Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN. e-mail murray.joseph@mayo.edu.

el análisis inmunohistoquímico debe realizarse primero. La identificación de la transformación de los linfocitos intraepiteliales por citometría de flujo se ha usado recientemente como un método alternativo de diagnóstico.

El diagnóstico de RCD tipo II tiene implicaciones significativas. La transformación clonal de células T es vista normalmente como un paso inicial en un continuo que conduce a enteropatía manifiesta asociada a linfoma de células T (EATL). El desarrollo de EATL es común en los pacientes con RCD II y se asocia con altos índices de mortalidad. El uso de drogas inmunosupresoras en pacientes con RCD II y controversial debido al teórico riesgo de acelerar la transformación a linfoma. Un estudio reciente agresivo usando quimioterapia mieloblástica seguida del apoyo de células madre autólogas ha sido usado en pacientes con RCD II con rápidos que parecen alentadores. Más recientemente, se ha usado budesonida que ha mostrado mejoría en todos los síntomas relacionados con los grupos RCD I y II y que minimiza los efectos colaterales adversos asociados con inmunosupresión crónica.

A pesar del tratamiento, los pacientes con RCD II frecuentemente tienen un deterioro clínico con complicaciones como desnutrición severa. Como lo ilustra acertadamente Mikesch et al., la enfermedad celíaca no responsiva es una condición retardadora.

Becas/SopORTE financiero: S.H.B. es apoyada por la beca NIH training T32 DK07198. J.A.M. es apoyado por la beca NIH DK57892 and 071003.

Deslindes financieros: J.A.M. ha sido consultor en Astra Zeneca, Alvine Inc., y Novartis y es investigador en Alba Therapeutics and Dynagen Inc.

Referencias

1. Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells (Trasplante de células madre autólogas hematopoyéticas en enfermedad celíaca con células T aberrantes). *Blood* 2007; 109:2243–2249.
2. Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue (Terapia con budesonida en pacientes con esprue refractario). *Digestion* 2006; 73:60–68.