

ENFERMEDAD CELIACA REFRACTARIA

Pallarés Manrique H., Benítez Rodríguez B.

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Introducción

La enfermedad celíaca es una enteropatía inducida por el gluten de la dieta, está mediada por un mecanismo inmune en sujetos genéticamente predisuestos (HLA-DQ2, HLA-DQ8).

El gluten (presente en el trigo, cebada y centeno) es rico en glutamina y prolina, proteínas mal digeridas en el tracto gastrointestinal de los seres humanos, en concreto es la gliadina (fracción soluble del gluten en alcohol) la que contiene la mayor parte de los componentes tóxicos, siendo la molécula no digerida de gliadina (péptido de la fracción alfa-gliadina de 33 aminoácidos) la que ante determinadas circunstancias, como infecciones intestinales, es capaz de atravesar la barrera epitelial intestinal, interactuando con las células presentadoras de antígeno de la lamina propia, desencadenando la consecuente respuesta inmune inflamatoria¹.

La retirada del gluten se acompaña de la recuperación clínica e histológica en la mayoría de los pacientes, sin embargo en un pequeño porcentaje de sujetos (< 5%) no existe respuesta a la dieta, correspondiendo al llamado grupo ENFERMEDAD CELIACA REFRACTARIA².

La enfermedad celíaca refractaria es una entidad de aparición en la edad adulta, muy infrecuente y puede cursar con una elevada morbimortalidad³.

Definición de Enfermedad Celíaca Refractaria (ECR)

Tras el inicio de una dieta sin gluten, se aprecia una mejoría importante en la clínica del paciente, no así en las lesiones histológicas que pueden tardar más en recuperarse e incluso persistir en un 20-30% de los casos en ausencia de sintomatología⁴.

En un tercio de los pacientes, realizando de forma correcta una dieta sin gluten, pueden seguir presentando signos clínicos de enfermedad, en estos casos hay que revisar de forma metódica el diagnóstico y descartar otras causas que pudieran ocasionar una falta de respuesta a la dieta³. (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de no respuesta a dieta exenta en gluten

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
Esprue colágeno
Giardiasis
Yeyunitis ulcerativa
Enteropatía autoinmune
Linfoma intestinal
Otros tumores
Enfermedad celíaca refractaria

Antes de diagnosticar a un celíaco de refractario ante la falta de respuesta a la dieta sin gluten se deben descartar otras causas:

- El incumplimiento de la dieta (conocido o no), destacando los fármacos que en su excipiente llevan gluten⁵.
- Intolerancia a otros alimentos, sobre todo a hidratos de carbono (lactosa, fructosa), para ello sería conveniente realizar test de hidrogeno espirado, ya que es frecuente la asociación de intolerancia a la lactosa con la enfermedad celíaca⁶.
- Sobrecrecimiento bacteriano, para lo cual también se tendría que realizar un estudio con test de hidrógeno espirado⁷.
- Insuficiencia pancreática exocrina, debiendo de realizar pruebas como la quimotripsina y elastasa en heces para el diagnóstico e indicar tratamiento con suplementos enzimáticos⁸.
- Colitis microscópica o colitis colágena, debiendo de tomar muestras de intestino para descartarlas, aunque compartan el antígeno de histocompatibilidad HLA⁶.
- Enfermedad inflamatoria intestinal, debiendo de discernir de forma adecuada entre la enfermedad celíaca y la enfermedad

inflamatoria, aunque exista una mayor prevalencia de enfermedad celíaca en la población con enfermedad inflamatoria⁹.

- Esprue colágeno, debiendo descartarse tras una biopsia.
- Giardiasis, un coprocultivo y toma de muestras de intestino delgado es fundamental en un estudio de diarrea crónica.
- Yeyunitis ulcerativa, al ser una entidad autoinmune puede confundirse con la enfermedad celíaca¹⁰.
- Enteropatía autoinmune, al ser otra enfermedad de origen autoinmune¹¹.
- Incontinencia anal⁶.
- Linfoma intestinal, como complicación de una enfermedad celíaca¹².
- Otros tumores (adenocarcinoma de intestino delgado), para ello prestar especial atención a los síntomas de alarma (dolor abdominal, diarrea, fiebre, pérdida de peso una vez establecida la dieta sin gluten).

La enfermedad celíaca refractaria se diagnosticará por exclusión tras haber descartado las entidades anteriormente descritas. Esta entidad fue descrita por primera vez por Trier et al en 1978, para definir a los pacientes con atrofia vellositaria y diarrea persistente sin respuesta a la dieta sin gluten durante al menos 6 meses¹³. La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) la ha definido como la persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica que no responde a la dieta sin gluten¹⁴.

Esta situación de no respuesta a la dieta sin gluten puede suceder desde un inicio (primaria) o bien aparecer un tiempo después de haber respondido a la dieta (secundaria)¹⁵. En general se preconiza que cuando una persona no responde al tratamiento inicial de la dieta sin gluten se debe de revisar el diagnóstico ya que pudiera tratarse de otra entidad.

Patogenia y clasificación

El mecanismo patogénico de la enfermedad celíaca ha avanzado de forma importante en los últimos años y se fundamenta en la respuesta inmune frente al gluten en la lámina propia. 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 vellositaria¹⁶.

Se conoce menos el mecanismo por el cual existe un aumento de los linfocitos intraepiteliales (CD8+, con un aumento de expresión del receptor para el antígeno de tipo gamma-delta), que aparecen ya en las primeras fases de la enfermedad y no disminuyen con la dieta sin gluten, parece ser que la interleucina¹⁵ (producida por los enterocitos) interviene en la aparición de estos linfocitos intraepiteliales y en su potencial transformación en la enfermedad celíaca refractaria y el desarrollo de linfomas¹⁷.

En sujetos sanos y pacientes con una enfermedad celíaca no complicada, los linfocitos intraepiteliales (LIE) 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+, y pueden expresar el receptor de célula T alfa-beta o gamma-delta

(TCR). En función de las características de esta población de linfocitos intraepiteliales se diferencian dos tipos de ECR (con distinto tratamiento y pronóstico)¹⁸.

– **ECR tipo I:** La población de linfocitos intraepiteliales presenta el fenotipo de marcadores de superficie similar a los pacientes con EC activa sin haber comenzado dieta sin gluten. Además, cuando por técnicas de biología molecular se analiza el reordenamiento de los genes del receptor de la célula T, se observa que es policlonal.

– **ECR tipo II:** En este caso el fenotipo de los linfocitos intraepiteliales se encuentra alterado, constituyendo una población «aberrante», con pérdida de 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 oligoclonal o monoclonal del receptor de células T. Debido a estas características, a este tipo II de la enfermedad celíaca refractaria también se le denomina «linfoma críptico intestinal de célula T», considerado como un linfoma T latente¹⁹.

Clínica

Los pacientes con ECR tipo I representa un estadio precoz de la enfermedad y el pronóstico es mejor que en el tipo II, aunque el riesgo de desarrollar un linfoma existe. En los pacientes con ECR tipo I hay que enfatizar en una dieta sin gluten, ya que algunos de ellos pueden remitir al aplicar una dieta estricta²⁰.

En los pacientes con ECR I a menudo desarrollan enfermedades autoinmunes concomitantes, infecciones y complicaciones tromboembólicas. Los pacientes con ECR II suelen ser de edad más avanzada (entre los 50-60 años) y desarrollan una clínica de malabsorción severa con pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea. Algunos pacientes presentan lesiones dérmicas tipo pioderma gangrenoso o ulceraciones en pies, manos y caras, infecciones de repetición o fiebre de origen desconocido¹⁸.

Diagnóstico

Para llegar al diagnóstico nos podemos ayudar de las pruebas de imagen y de endoscopia, apreciando mediante la endoscopia una pérdida de pliegues en el duodeno y ulceraciones que pueden hacer sospechar una yeyunitis ulcerativa, en algunos casos se puede apreciar estas ulceraciones a nivel de estómago y colon en pacientes con ECR II. Con la ayuda del enteroscopia de doble balón y más recientemente con la cápsulaendoscopia nos podemos ayudar en la visualización del intestino delgado y tomar biopsia de lesiones sugestivas de linfoma o yeyunitis ulcerativa²¹. Tanto el TAC como la RMN son útiles para excluir linfoma, pudiendo investigarse la presencia de adenopatías mesentéricas, sin que ello quiera decir que exista un linfoma².

Tabla II. Otras causas de atrofia vellositaria, excluida la enfermedad celiaca

- Aumento del número de linfocitos intraepiteliales
- Giardiasis
- Esprue tropical
- Diarrea postinfecciosa
- Esprue colágeno
- Intolerancia a las proteínas
- Normal el número de linfocitos intraepiteliales
- Tuberculosis
- SIDA
- Síndrome de inmunodeficiencia común variable
- Enfermedad de Whipple
- Enteritis por radiación
- Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
- Enfermedad de Crohn
- Gastroenteritis eosinofílica
- Enteropatía autoinmune

(citoplasma) y el primer dato que orienta hacia una ECR II (a diferencia de la enfermedad celiaca clásica y de la ECR I) es que los linfocitos intraepiteliales no se tiñen con CD8²². Mucho más útil es la citometría de flujo en muestras de biopsia para categorizar las poblaciones linfocitarias y cuantificar la población aberrante de linfocitos intraepiteliales; en la ECR II existe una población mayoritaria de CD 103 en superficie, pero no expresa el CD3 ni el CD8 de superficie²³. La presencia de oligoclonalidad o monoclonalidad suele estar asociada a ECR II, aunque no es imprescindible para el diagnóstico, la población de linfocitos aberrantes en la ECR II se puede encontrar en las biopsias de duodeno, estómago, colon y sangre periférica, por lo que se puede decir que esta entidad no está solo delimitada al intestino delgado²¹.

Algunos autores sugieren que para poder diagnosticar ECR I debe de existir una población de linfocitos intraepiteliales con CD 8 y TCR + superior al 50% del total de los linfocitos; en la ECR II se aprecian linfocitos aberrantes intraepiteliales positivos para CD 103 y CD 7 y citoplásmico CD3²⁴.

Histología

La histología presenta una clara atrofia vellositaria, de la misma forma que si no hubiera iniciado tratamiento de dieta sin gluten, aunque hay que distinguir también de varias entidades que cursan con atrofia vellositaria² (tabla 2). Para poder diferenciar los dos tipos de ECR tendríamos que recurrir a técnicas de inmunohistoquímica con tinciones frente a CD3 y CD8. Con dichas técnicas veríamos que existe un aumento de linfocitos intraepiteliales que se tiñen con CD3

Evolución y pronóstico

La enfermedad celiaca refractaria tiene un mal pronóstico, con una supervivencia inferior al 50% a los 5 años del diagnóstico, siendo las causas de muerte más frecuente el linfoma y las infecciones recurrentes. Pudiera ser que la ECR I podría representar un estadio más precoz de la enfermedad que la ECR II, posiblemente con una evolución menos agresiva³.

El pronóstico suele ir ligado a la presencia y tamaño de la población de linfocitos intraepiteliales aberrantes, ya

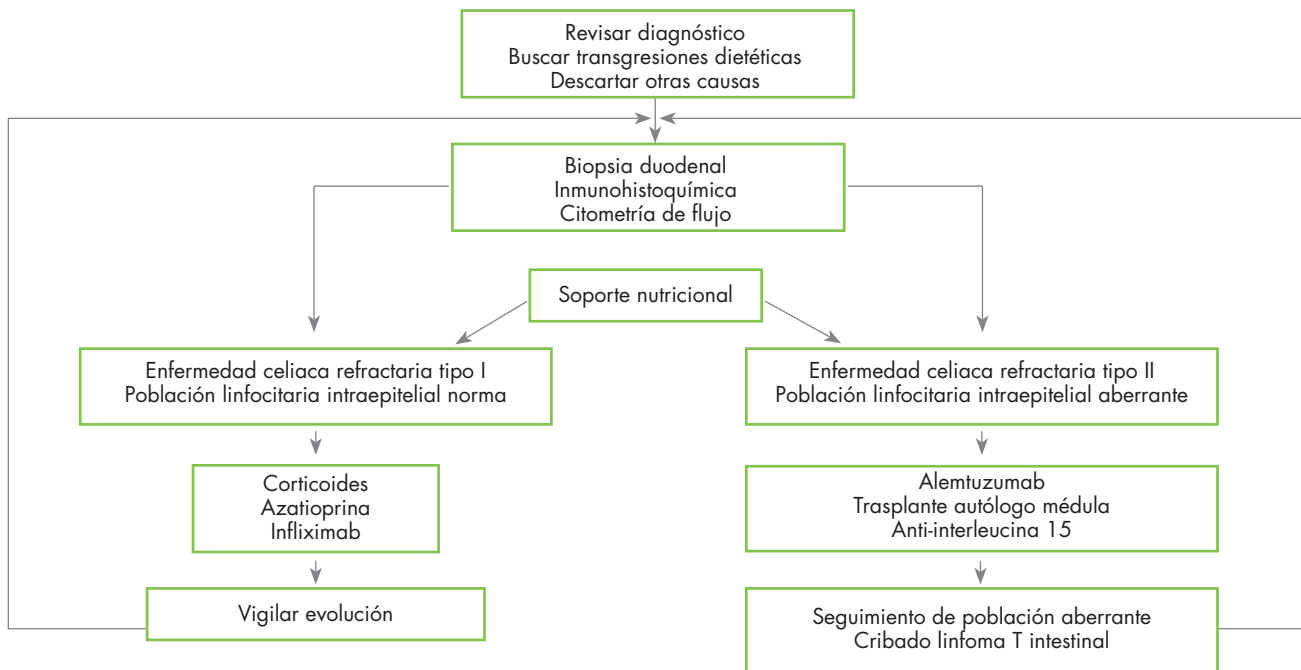


Figura 1

Algoritmo de manejo de enfermedad celiaca refractaria³

que condiciona el riesgo de desarrollo de linfoma intestinal²⁵. La presencia de clonalidad de TCR observada en la ECR tipo II se aprecia también en las muestras de linfoma intestinal, esto sugiere una transformación de los linfocitos aberrantes que se aprecian en la ECR II en un linfoma T de alto grado²⁶. No está establecido el seguimiento de un paciente con ECR para una detección precoz del linfoma, la capsulaendoscopia puede visualizar lesiones precoces en intestino delgado, al igual que el PET que podría diferenciar entre una ECR y un linfoma desarrollado²⁷.

Como normal general se debe de realizar un seguimiento clínico del paciente y buscar la aparición de una posi-

ble neoplasia ante el deterioro del paciente o la aparición de síntomas de alarma como pérdida de peso o sudoración nocturna. La toma de biopsias para el estudio de histológico, inmunohistoquímico y citometría de flujo debería de hacerse al menos cada 6 meses hasta la resolución de la refractariedad, aunque en un paciente con ECR II habría que individualizar su seguimiento³. (Figura 1).

Como complicaciones de la ECR se han descrito a la yeyunitis ulcerativa, linfoma intestinal células T, otros tipos de linfomas y otros tumores del tracto gastrointestinal, apreciando diferencias histológicas evidentes entre las dos primeras entidades y la ECR tipo I y II²⁴. (Tabla 3).

Tabla III. Hallazgos clinicopatológicos²⁴.

Enfermedad	Clínica	Histología	Inmunohistoquímica	Hallazgos moleculares
Enfermedad celiaca (EC)	Diarrea Esteatorrea Pérdida de peso Falta crecimiento	Aumento LIE Hiperplasia criptas Atrofia vellositaria Infiltrado inflamatorio en lámina propia Alteración enterocitos	Mayoría LIE: CD3+, CD7+, CD8+, TCR+	LIE policlonal HLA DQ2/8 en >90%
Enfermedad celiaca refractaria I	Igual EC más: Eventos tromboembólicos Infecciones Enfermedades autoinmunes	Igual EC más: Colágeno subepitelial Inflamación bajo criptas Delgadez mucosa Metaplasia gástrica Heterotopia glándulas oxínticas	Igual EC	LIE policlonal Aumento homocigoto para HLA-DQ2
Enfermedad celiaca refractaria II	Igual EC más: Lesiones dérmicas Infecciones pulmonares Fiebre		Mayoría LIE: CD103+, CD7+, cCD3+ sCD3), CD4), CD8), TCR)	LIE monoclonal Aumento homocigoto para HLA-DQ2
Yeyunitis ulcerativa	Igual EC más: Hemorragia Perforación Obstrucción	Igual EC más: Ulceración Colágeno subepitelial (ocasional) Metaplasia gástrica (ocasional)	Igual ECR II más: Mixed T cells (CD4+/CD8+, CD4-/CD8-) en úlceras	LIE monoclonal Células T monoclonal en úlceras
Linfoma T intestinal	Dolor abdominal Perforación	Tipo 1: Células medianas Núcleo angulado Nucleolo prominente Moderada eosinofilia Citoplasma Ocasionales células anaplásicas Tipo 2: Población monomórfica Células pequeñas Núcleo hiper cromático Citoplasma pequeño	CD3+, CD7+, TIA+ gránulos CD30+ en células anaplásicas CD4-, CD8-, CD5-, CD56- CD3+, CD8+, CD56+, TIA+ gránulos CD4-	Monoclonal Mayoría HLA-DQ2 Monoclonal Mayoría genotipo distinto HLA DQ2/8

Tratamiento

En el tratamiento es fundamental una dieta estricta sin gluten y a partir de este punto, realizar un tratamiento de soporte, fundamentalmente nutricional, tanto por vía enteral como parenteral si fuese necesario, corrigiendo las alteraciones hidroelectrolíticas y el déficit de minerales y vitaminas.

Tratamiento de la enfermedad celiaca refractaria tipo I

Junto al tratamiento nutricional habitual, los fármacos más utilizados en este tipo de pacientes son los corticoides a dosis de 1 mg/kg de prednisona y prednisolona, de la misma forma se ha utilizado la budesonida con eficacia similar²⁸. En general la respuesta clínica de los corticoides es buena a corto plazo, a pesar de que la mejoría histológica no se observa en un alto porcentaje de pacientes, siendo frecuente la recidiva al suspenderlos². Los casos de recaída tras suspender los corticoides o los de remisión clínica que han pasado una ECR I podrían ser candidatos a tratamiento inmunosupresor de larga duración. El fármaco inmunosupresor más utilizado ha sido la azatioprina con un elevado índice de respuesta clínica e histológica, no habiendo sido establecidas las dosis ni la duración del tratamiento, no obstante, se recomienda seguir la misma pauta que en una enfermedad inflamatoria intestinal²⁰.

Otros fármacos que se han utilizado en casos aislados son la ciclosporina A, metotrexate, tacrolimus e infliximab, siendo éste último el que parece que ha presentado mejores resultados, pudiendo utilizarse en situaciones de intolerancia a la azatioprina o falta de respuesta a ésta²⁹.

Tratamiento de la enfermedad celiaca refractaria tipo II

No existe un tratamiento establecido para esta entidad, pero ante la presencia de una población de linfocitos en la biopsia de tipo aberrante y clonal, su tratamiento debe ser más agresivo³⁰. Los corticoides o infliximab pueden favorecer una mejoría clínica transitoria, pero no tienen efecto sobre la proliferación clonal. En esta entidad los inmunosupresores como la azatioprina esta proscrita ya que puede favorecer la progresión a linfoma. Se ha empleado la interleucina 10 humana recombinante para inhibir la respuesta inmune frente a la gliadina, pero no ha demostrado eficacia clínica en una serie de 10 casos. Se han ensayado fármacos antineoplásicos utilizados en el manejo de leucemias y linfomas con la cladribina y alemtuzumab^{25, 31, 32}. El trasplante autólogo de médula después de una quimioterapia intensiva ha presentado buenos resultados clínicos, histológicos y de reducción de la población linfocitaria clonal^{32, 33}.

La realidad actual es que no existe un tratamiento idóneo para esa población clonal existente en la ECR II, por lo que se siguen realizando estudios para poder llegar a un tratamiento efectivo. Una vía de estudio puede ser el bloqueo de la interleucina¹⁵, ya que esta citoquina se encuentra aumentada por el epitelio de los pacientes con ECR II, de esta forma, bloqueando su actividad se lograría no solo eliminar la población de linfocitos aberrantes sino prevenir la destrucción del epitelio³⁴.

Conclusión

Antes de diagnosticar a un paciente con una enfermedad celiaca refractaria, hay que descartar otras enfermedades intestinales e incluso la toma de gluten de forma voluntaria o por contaminación. En los últimos años la identificación molecular y la caracterización clínica de los pacientes han hecho que se puedan dividir en dos entidades (ECR I y ECR II). En la ECR I los linfocitos intraepiteliales muestran un fenotipo normal y una reordenación policlonal de TCR, enfermedades autoinmunes y terapia inmunosupresora en esta entidad es un argumento a favor de enfermedad autoinmune. En la ECR II se caracteriza por una reducción de la expresión de los antígenos de células T, clonalidad de TCR y en algunos casos se desarrolla un linfoma; el tratamiento no está establecido y el futuro pudiera estar en un bloqueo de la interleucina¹⁵.

Estudios multicéntricos puede ayudar a mejorar el conocimiento de esta entidad tanto desde el punto de vista clínico, diagnóstico y terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousono C, García-Fernández S, Martínez-Borra J, González S, Lopez-Larrea C. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut* 2002; 50: 336-340.
2. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 413-24.
3. Vivas Alegre S, Ruíz de Morales JM. Enfermedad celiaca refractaria. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 310-6.
4. Grefte JM, Bouman JG, Grond J, Jansen W, Kleibeuker JH. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol*. 1988; 41: 886-91.
5. Vahedi K, Mascart F, Mary JY et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of glutenfree diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1079-1087.
6. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2016-21.
7. 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.
8. 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: 1830-1838.
9. Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut AI, Bhagat G, Green PH. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *InflammBowel Dis* 2005; 11: 528-32.
10. De Tomas J, Muñoz Calero A, González Lara V, Louredo A, Escat JL, Fuenmayor ML, et al. Ulcerative jejunitis: a complication of celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 86: 761-3.
11. Corazza GR, Biagi F, Volta U, Andreani ML, De Frances-

- chi L, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet* 1997; 350: 106-9.
12. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412-21.
 13. Trier JS, Falchuk ZM, Carey MC, Schreiber DS. Celiac sprue and refractory sprue. *Gastroenterology* 1978; 75: 307-16.
 14. 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.
 15. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991; 325: 1709-19.
 16. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 647-55.
 17. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 469-77.
 18. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000; 356: 203-8.
 19. Isaacson PG. Relation between cryptic intestinal lymphoma and refractory sprue. *Lancet* 2000; 356: 178-9.
 20. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 487-94.
 21. Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T, Patey Mariaud-de Serre N, Leborgne M, Grosdidier E, et al. Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease. *Gut* 2003; 52: 205-11.
 22. Patey-Mariaud De Serre N, Cellier C, Jabri B, Delabesse E, Verkarre V, Roche B, et al. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology* 2000; 37: 70-7.
 23. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998; 114: 471-81.
 24. Recent advances in refractory coeliac disease: a review. Ho-Yen C, Chang F, van der Walt J, Mitchell T & Ciclitira P. *Histopathology* 2008 DOI: 10.1111/j.1365-2.2008.03112.x.
 25. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suárez-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.
 26. Daum S, Weiss D, Hummel M, Ullrich R, Heise W, Stein H, 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.
 27. Hoffmann M, Vogelsang H, Kletter K, Zetting G, Chott A, Raderer M. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for assessment of enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2003; 52: 347-51.
 28. Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion* 2006; 73: 60-8.
 29. Gillet HR, Arnott IDR, McIntyre M et al. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122: 800-805.
 30. 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.
 31. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Von Blomberg BM, Wahab PJ, Kerckhaert JA, et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1322-7.
 32. Al-Toma A, Verbeek W, Mulder C. Update on the Management of Refractory Coeliac Disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 57-63.
 33. 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. *Blood* 2007; 109: 2243-9.
 34. Mention JJ, Ben 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. *Gastroenterology* 2003; 125: 730-45.