

# Caso clínico

*17 de Octubre de 2007*



**Servicio de Gastroenterología y Hepatología**

**Hospital Provincial del Centenario**





● Mujer de 37 años

● Antecedentes:

- Alergia a dipirona
- 2 cesáreas

**ENFERMEDAD CELÍACA**  
diagnosticada hace 2 años

- Sin cumplimiento estricto de la dieta libre de gluten
- Persiste con diarrea acuosa y anemia
- Enero/2007: comienza con dolor abdominal periumbilical tipo cólico, hiporexia, astenia, pérdida de peso (10 kg), sudoración nocturna y síndrome anémico funcional
- Numerosas consultas en otro centro asistencial
- VEDA (mayo/2007): en duodeno, patrón en mosaico y peinado
- Le solicitan TAC DE ABDOMEN Y PELVIS con contraste oral y EV (mayo/2007)



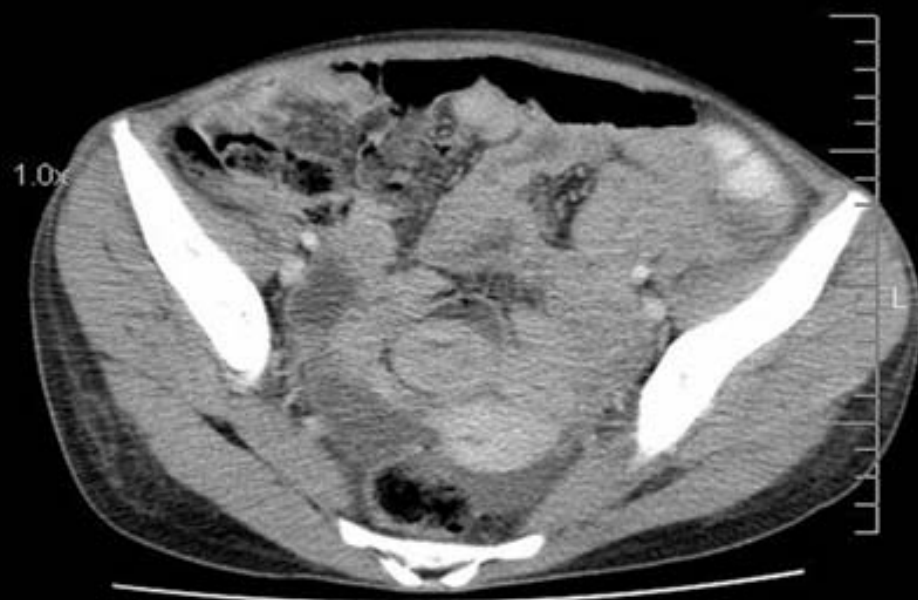
*Marcado engrosamiento del yeyuno proximal, con dilatación del asa afectada, de 5 cm de diámetro máximo, con refuerzo homogéneo (¿linfoma de intestino delgado?)*



*Ganglios mesentéricos adyacentes a la lesión*



***Esplenomegalia***



***Moderada cantidad de líquido libre  
en fondo de saco de Douglas***

➤ Se interna (julio/2007)

➤ Examen físico:

- TA 80/40
- FC 115 latidos/min
- Temp 38,5°C
- BMI 19

- Conjuntivas pálidas
- SS 2/6 en mesocardio
- Rales crepitantes bibasales



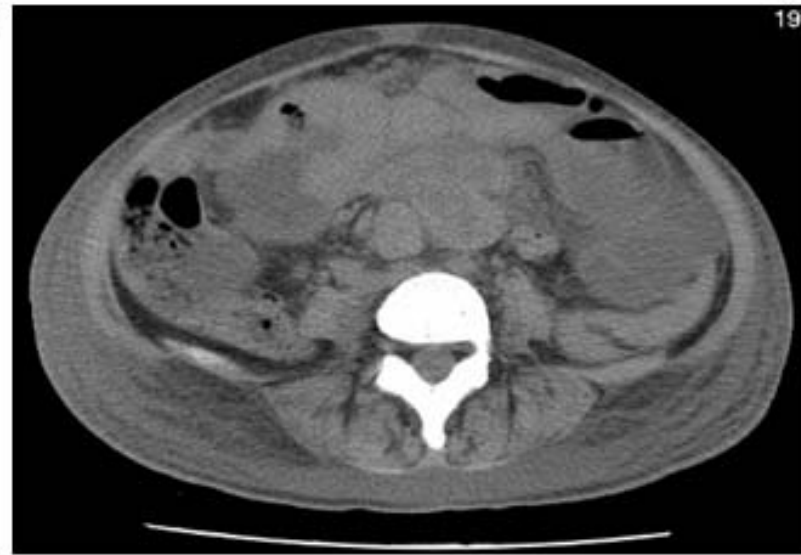
- Abdomen plano, doloroso en región periumbilical donde se palpa masa de 5 x 5 cm, dura e inmóvil
- Esplenomegalia

➤ RX de tórax y abdomen directa de pie: normales

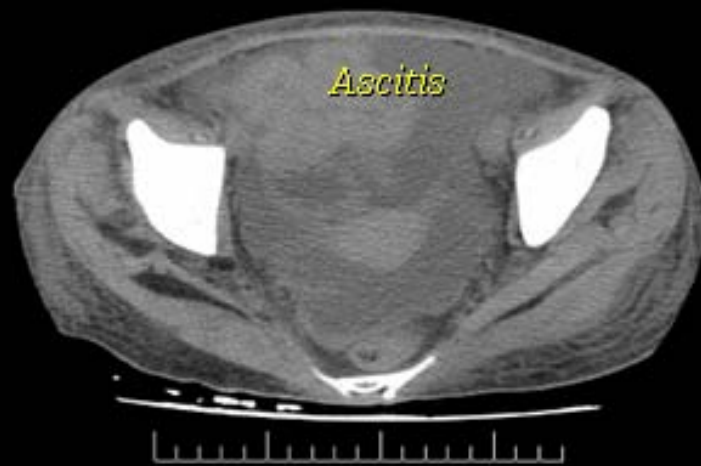
1º consulta  
en el servicio **Internación**

|                                  | <b>21/06/07</b> | <b>23/07/07</b> |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Hematocrito                      | <b>24</b>       | <b>13</b>       |
| G. blancos                       | 7200            | <b>3600</b>     |
| Plaquetas                        |                 | <b>91000</b>    |
| VES                              | <b>68</b>       | <b>90</b>       |
| Glicemia                         | 79              | 99              |
| Uremia / Cr                      | 18 / 0,3        | 28 / 0,4        |
| Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> | 136 / 4         | 131 / 3,8       |
| GOT                              | 21              | 32              |
| GPT                              | 39              | 43              |
| FAL                              | <b>555</b>      | 170             |
| GGT                              | <b>83</b>       | 7               |
| Colinesterasa                    | <b>3627</b>     | <b>1399</b>     |
| Prot totales / alb               | <b>6,7 / 3</b>  | <b>5 / 2,1</b>  |
| TP / tasa                        |                 |                 |
| BT / BD                          |                 | 0,6 / 0,2       |
| LDH                              | 341             | <b>612</b>      |
| Amilasemia                       |                 |                 |

- PBMO: inespecífica, sin células neoplásicas
- 4º día de internación: comienza con vómitos fecaloides, distensión abdominal con RHA (+), diarrea e hipotensión

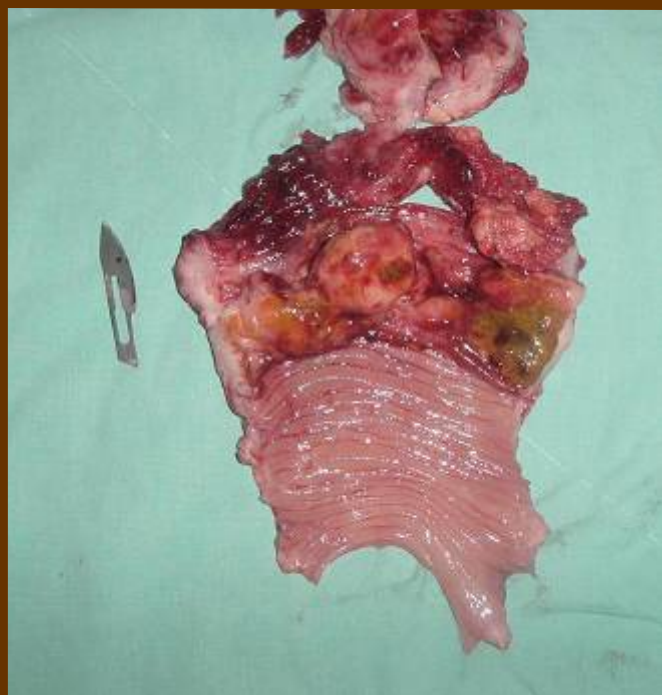
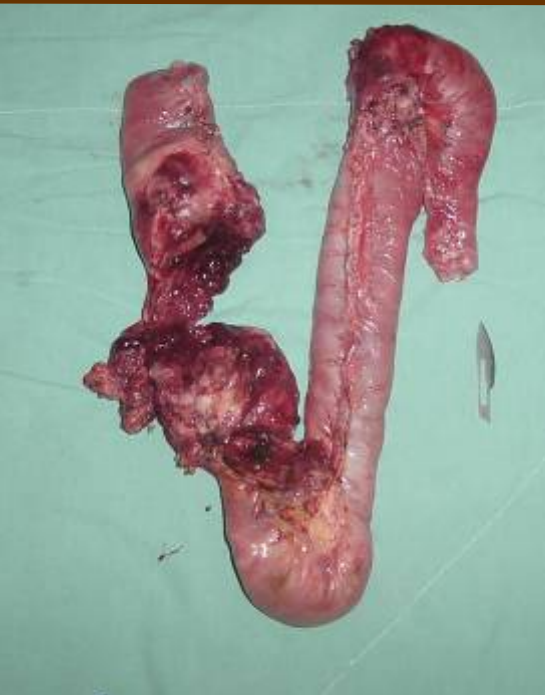


***A nivel yeyunoileal, engrosamiento parietal de asas de intestino delgado, con sectores de dilatación aneurismática conformando una masa de 12 cm x 5,5 cm***



- Se coloca SNG y se comienza con imipenem
- Paracentesis: elementos 6000 (predominio de PMN)
- Empeora el estado general, abdomen distendido, doloroso, compresión y descompresión positivas, RHA (-), fiebre e hipotensión persistente
- Ingresa a quirófano

- Abundante cantidad de líquido libre (citrino)
- A 20 cm del asa fija, tumoración que compromete 50 cm de intestino delgado de paredes engrosadas, con dilatación de asas proximales
- Adenopatías mesentéricas
- Resección del intestino comprometido
- Yeyunostomía e ileostomía




- Ingresa a UTI en ARM
- Continúa tratamiento ATB y se agrega albúmina EV
- Pasa a sala general (8° día de POP)
- Comienza con NPT (colestasis)
- Se agrega vancomicina
- TAC de abdomen y pelvis de control

*Engrosamiento parietal de asas delgadas, abundante ascitis, adenopatías mesentéricas y retroperitoneales*



El 15° día de POP comienza con fiebre, obnubilación, inestabilidad hemodinámica y disnea.  
Reingresa a UTI requiriendo ARM y adrenalina.  
Fallece

|                                  | 1º consulta<br>en el servicio | Internación    | Previo a<br>cirugía | 10ª día<br>de POP | Día previo al<br>fallecimiento |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------|---------------------|-------------------|--------------------------------|
|                                  | 21/06/07                      | 23/07/07       | 28/08/07            | 09/08/07          | 13/08/07                       |
| Hematocrito                      | <b>24</b>                     | <b>13</b>      | <b>25</b>           | <b>25</b>         | <b>23</b>                      |
| G. blancos                       | 7200                          | 3600           | 7900                | 8000              | 7500                           |
| Plaquetas                        |                               | <b>91000</b>   | <b>89000</b>        |                   | <b>36000</b>                   |
| VES                              | <b>68</b>                     | <b>90</b>      |                     | 30                |                                |
| Glicemia                         | 79                            | 99             | 121                 | 129               | 83                             |
| Uremia / Cr                      | 18 / 0,3                      | 28 / 0,4       | 35                  |                   | 30                             |
| Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> | 136 / 4                       | 131 / 3,8      |                     | 130 / <b>2,9</b>  | 138 / <b>3</b>                 |
| GOT                              | 21                            | 32             | 21                  | 21                | 27                             |
| GPT                              | 39                            | 43             | 11                  | 8                 | 10                             |
| FAL                              | <b>555</b>                    | 170            | 317                 |                   | 372                            |
| GGT                              | <b>83</b>                     | 7              | 16                  |                   | <b>114</b>                     |
| Colinesterasa                    | <b>3627</b>                   | <b>1399</b>    | <b>2014</b>         |                   | <b>2295</b>                    |
| Prot totales / alb               | <b>6,7 / 3</b>                | <b>5 / 2,1</b> |                     | <b>4,5 / 2,2</b>  |                                |
| TP / tasa                        |                               |                | <b>18 / 55</b>      |                   |                                |
| BT / BD                          |                               | 0,6 / 0,2      | <b>1,8 / 1</b>      | <b>5,7 / 4,5</b>  | <b>7,2 / 4,7</b>               |
| LDH                              | 341                           | <b>612</b>     |                     | 362               |                                |
| Amilasemia                       |                               |                | 15                  |                   |                                |



**LINFOMA NO-HODGKIN  
DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES  
DE ALTO GRADO**



# *Complicaciones de la enfermedad celíaca*

*17 de Octubre de 2007*

# Introducción



- La dieta libre de gluten (DLG) induce mejoría clínica en días o semanas
- La recuperación histológica se produce en meses y, en casos aislados, años

**5-30% de los pacientes no presentan mejoría clínica y/o histológica a pesar de una estricta DLG**

¿Tiene síntomas  
**sin** atrofia vellositaria?



¿Tiene síntomas  
**con** atrofia vellositaria?

***¿Es una enfermedad celíaca?***

**Síntomas  
sin atrofia vellositaria**

- Colitis microscópica
- Insuficiencia pancreática exócrina
- Déficit de lactasa
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Coexistencia de EII
- Síndrome de intestino irritable
- Incontinencia anal

**Síntomas  
con atrofia vellositaria**

- Enfermedad celíaca refractaria
- Giardiasis
- Sprue tropical
- Diarrea postinfecciosa
- Sprue colágeno
- Intolerancia a las proteínas (leche, soja)
- TBC
- SIDA
- Inmunodeficiencia común
- Enfermedad de Whipple
- Enteritis radiante
- Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
- Enfermedad de Crohn
- Gastroenteritis eosinofílica
- Enteropatía autoinmune

LIES ↑

Sin LIES

# Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease

Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP.  
Department of Gastroenterology. Boston.

**BACKGROUND & AIMS:** Nonresponsive celiac disease (NRCD) is a common problem affecting from 7% to 30% of celiac patients.

**METHODS:** All cases of biopsy examination-proven celiac disease (CD) seen at our institution over the preceding 5 years were included in this study.

**RESULTS:** A total of **113 patients with NRCD** meeting the earlier described criteria were seen from a total of 603 patients with CD (**19%**).

**Gluten exposure was the most common cause of NRCD (36%),** followed by **irritable bowel syndrome (22%), refractory CD (10%), lactose intolerance (8%)** and **microscopic colitis (6%)**. The mean immunoglobulin A tissue-transglutaminase level in the gluten-exposed group was 67 vs 17 U/ml (normal: <20) for other diagnoses ( $P < 0.5$ ). Weight loss and male sex were highly predictive of refractory CD ( $P < 0.5$  and  $< 0.001$ , respectively).

**CONCLUSIONS:** NRCD is a common phenomenon affecting 10-19% of celiac patients. A limited number of etiologies account for the majority of cases. Clinical factors may be used to guide evaluation.

**TABLE 1.** THE SPECTRUM OF CLINICAL PRESENTATIONS OF CELIAC SPRUE.

| <b>COMMON FEATURES</b>  | <b>LESS COMMON FEATURES</b>  | <b>ASSOCIATED CONDITIONS</b>  | <b>COMPLICATIONS</b>   |
|---|--|---|--|
| Adults<br>Iron-deficiency anemia<br>Diarrhea                      | General features<br>Short stature<br>Delayed puberty   | Definite associations<br>Dermatitis herpetiformis<br>IgA deficiency   | Refractory sprue<br>Enteropathy-associated T-cell lymphoma<br>Carcinoma of the oropharynx, esophagus, and small bowel<br>Ulcerative jejunoileitis<br>Collagenous sprue |
| Children<br>Diarrhea<br>Failure to thrive<br>Abdominal distention | Gastrointestinal features<br>Recurrent aphthous stomatitis<br>Recurrent abdominal pain<br>Steatorrhea<br>Extraintestinal features<br>Folate-deficiency anemia<br>Osteopenia or osteoporosis<br>Dental-enamel hypoplasia<br>Vitamin K deficiency<br>Hypertransaminasemia<br>Thrombocytosis (hyposplenism)<br>Arthralgia or arthropathy<br>Polyneuropathy<br>Ataxia<br>Epilepsy (with or without cerebral calcification)<br>Infertility<br>Recurrent abortions<br>Anxiety and depression<br>Follicular keratosis<br>Alopecia | Type 1 diabetes<br>Autoimmune thyroid disease<br>Sjögren's syndrome<br>Microscopic colitis<br>Rheumatoid arthritis<br>Down's syndrome<br>IgA nephropathy<br>Possible associations<br>Congenital heart disease<br>Recurrent pericarditis<br>Sarcoidosis<br>Cystic fibrosis<br>Fibrosing alveolitis<br>Lung cavities<br>Pulmonary hemosiderosis<br>Inflammatory bowel disease<br>Autoimmune hepatitis<br>Primary biliary cirrhosis<br>Addison's disease<br>Systemic lupus erythematosus<br>Vasculitis<br>Polymyositis<br>Myasthenia gravis<br>Schizophrenia |  |

***Enfermedad celíaca refractaria***

***Yeyunoileitis ulcerativa***

***Linfoma tipo T asociado a enteropatía***

***Carcinomas***  
***(intestino delgado, hipofaringe, esófago)***

***Colitis y/o sprue colágeno***

# ***Enfermedad celíaca refractaria***



## **Persistencia de la atrofia vellositaria**

**(con hiperplasia de las criptas y aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIEs))  
a pesar de una DLG estricta realizada por más de 12 meses  
o cuando la severidad de los síntomas persistentes obliga a una intervención  
independientemente de la duración de la DLG**

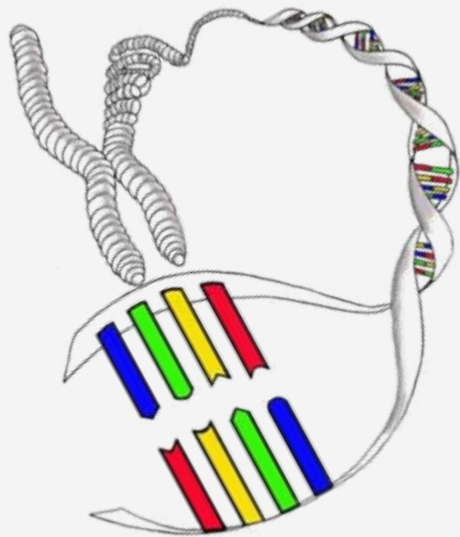
**2-5%**

**Diagnóstico de exclusión**

**Formas de presentación**

- Pérdida de peso, desnutrición
- Esteatorrea
- Enteropatía perdedora de proteínas (CI de  $\alpha$ 1-antitripsina **> 100 ml/24 hs**)

# ***Enfermedad celíaca refractaria***



DQB1\*02

homocigota

DQA1\*05

homocigota



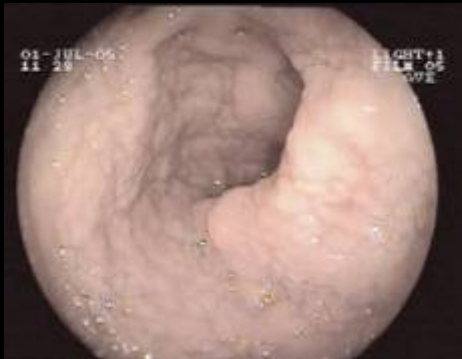
Mayor proliferación de linfocitos T  
y mayor secreción de citoquinas

Mayor riesgo  
de complicaciones  
de la enfermedad  
celíaca

# ***Enfermedad celíaca refractaria***



**ENDOSCOPIA**



**Atrofia vellositaria**

**En la tipo II**



**Ulceras en estómago y/o colon**



## BUSCAR:

- ***Linfoma***
- ***Yeyunoileitis ulcerativa***

- Estudios endoscópicos de intestino delgado (CE, enteroscopia, doble-balón)

- TAC de tórax, abdomen y pelvis con enterocclisis o RMI con enterocclisis

- PET

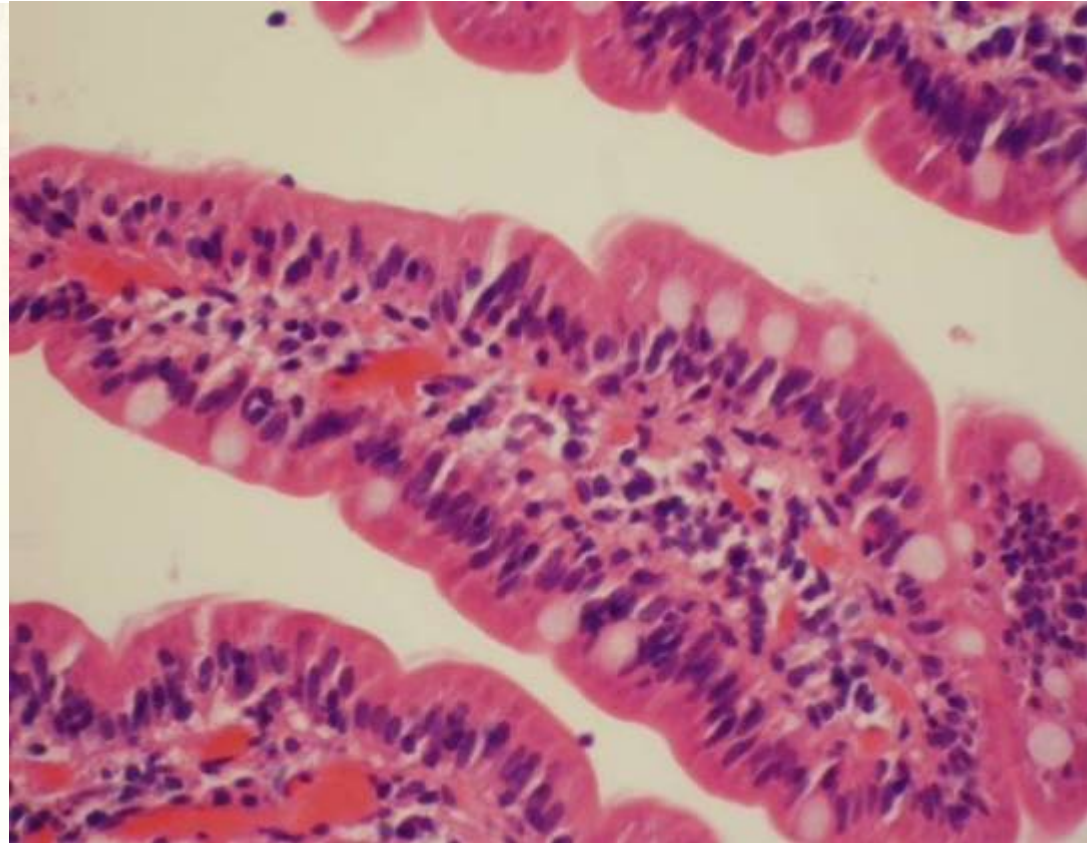
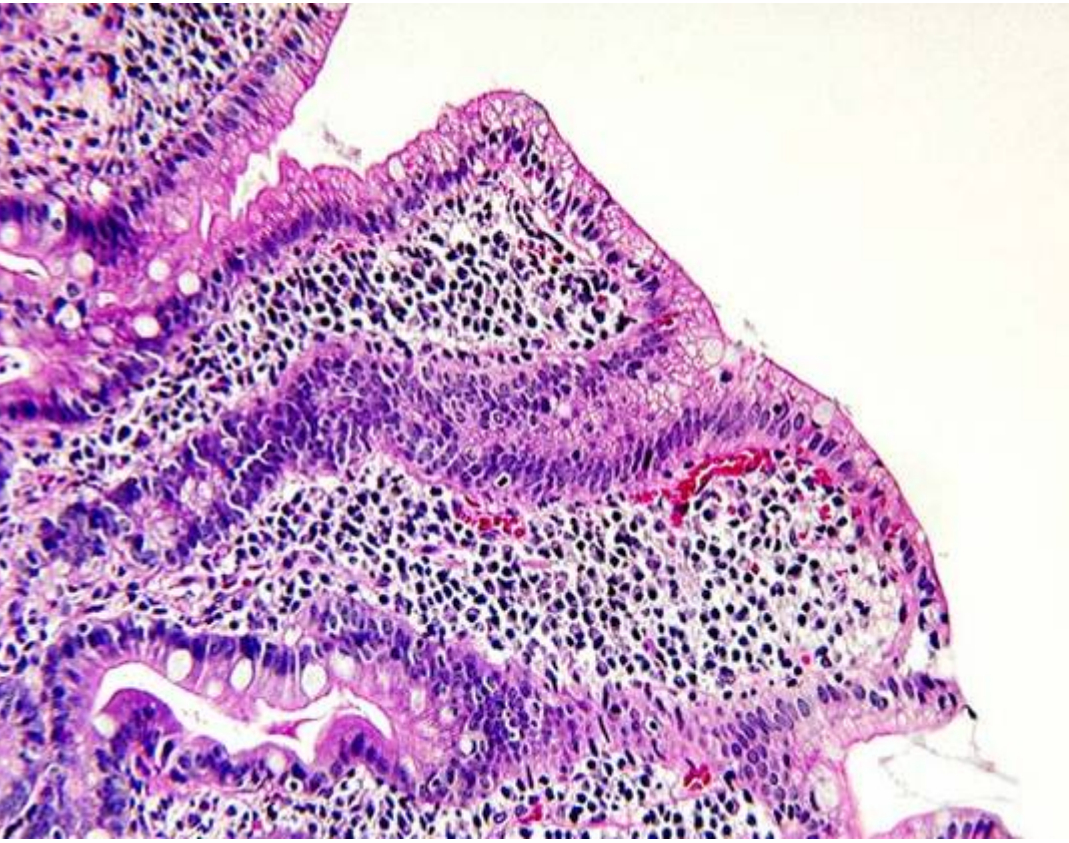
- Biopsia de médula ósea

# ***Enfermedad celíaca refractaria***



## HISTOLOGÍA

Indistinguible de una enfermedad celíaca activa no tratada



# Enfermedad celíaca refractaria



Inmunofenotipo - Citometría de flujo  
Inmunohistología - PCR

**Tipo I**

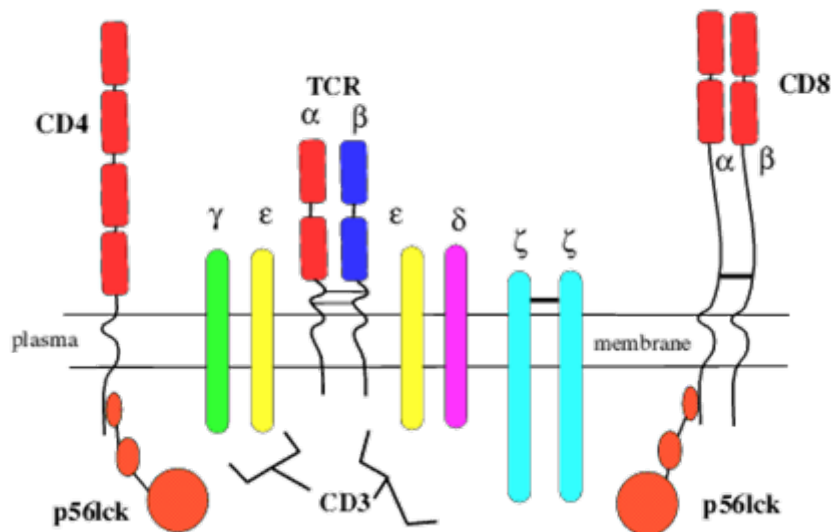
**Tipo II**

**Normales**

**LIEs**

**Aberrantes**

**Complejo receptor  
de los linfocitos T**



# Enfermedad celíaca refractaria

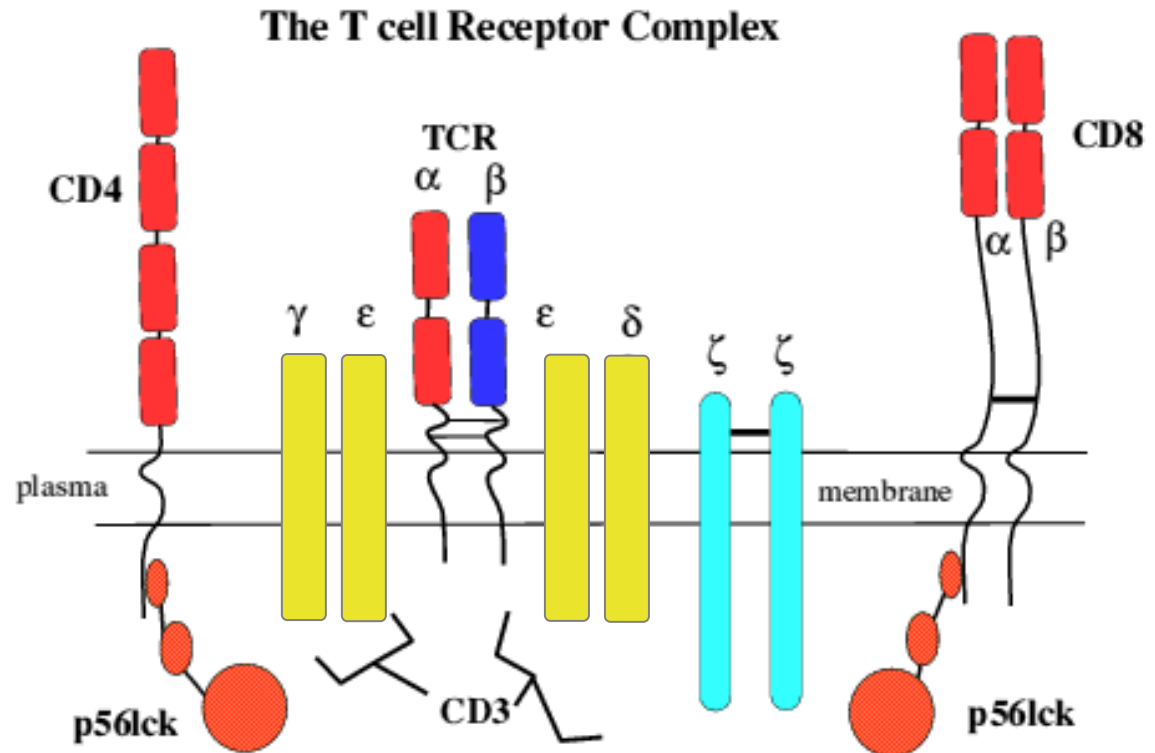


## FENOTIPO

### Tipo I

#### LIEs normales:

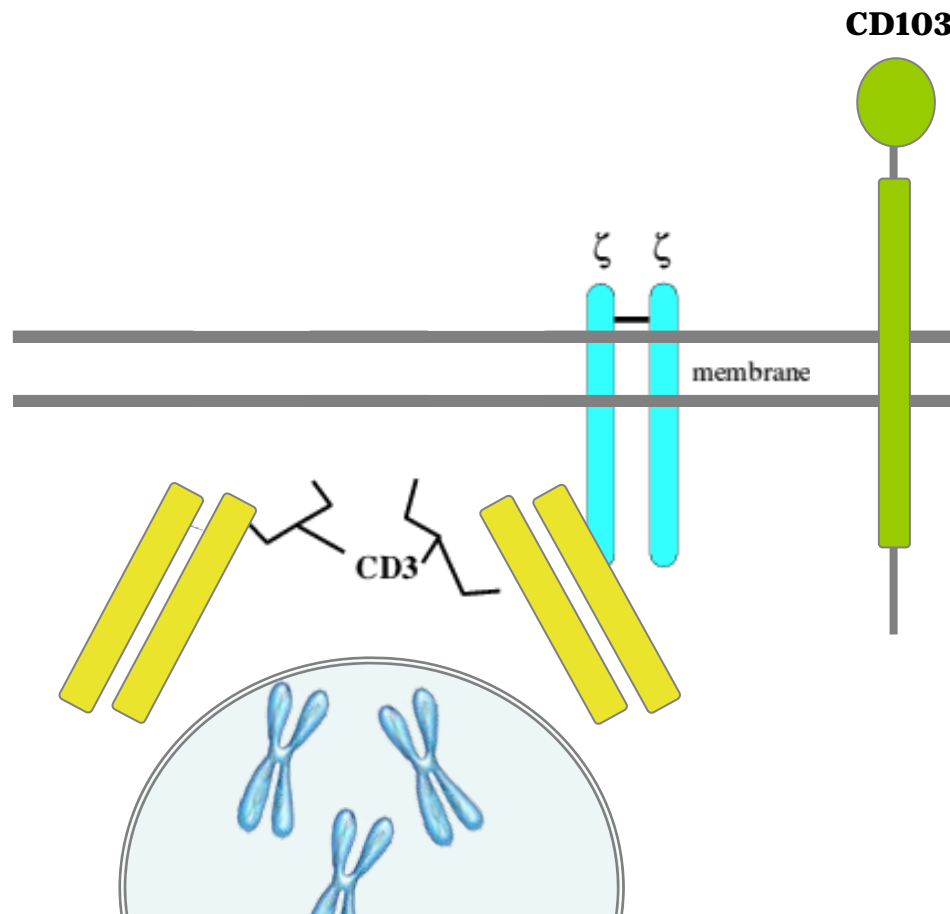
- CD3 superficie
- CD8
- TCR $\beta$



# Enfermedad celíaca refractaria



The T cell Receptor Complex



FENOTIPO

*Tipo II*

**LIEs aberrantes  
> 20% de la población**

- Pérdida de CD4, CD8 y TCR $\alpha\beta$
- CD3 citoplasmático
- CD103
- Reordenamiento monoclonal del TCR $\gamma$

**Enfermedad  
gastrointestinal difusa**

# Enfermedad celíaca refractaria



- Inmunofenotipo del infiltrado de células T
- Análisis del TCRγ por PCR

Pronóstico

Policlonal

**Tipo I**

Con o sin yeyunitis ulcerativa

Evolución benigna

Enfermedad grave  
Sobrevida a 5 años: <50%

Causas de muerte  
*Linfoma tipo T*  
*Infecciones recurrentes*

Monoclonal

**Tipo II**

Yeyunitis ulcerativa

*Linfoma*



# Enfermedad celíaca refractaria



- Mejorar el estado nutricional (nutrición parenteral total y enteral)
- Dieta libre de gluten estricta

**SOPORTE**

**TRATAMIENTO**

**ESPECIFICO**

**Tipo I**

- Azatioprina
- Ciclosporina
- Infliximab
- Tacrolimus

**Tipo II**

- Corticoides (inducen remisión clínica)
  - Prednisolona, hidrocortisona
  - Budesonide
- Nutrición enteral elemental (AA/oligopéptidos)  
En ECR tipo I

- CHOP
- Azatioprina-6MP
- Alemtuzumab
- Cladribine
- TMO
- Ac anti-IL15

# Enfermedad celíaca refractaria



## T R A T A M I E N T O

### Corticoides parenterales y orales

- Prednisolona 40-60 mg/día EV
  - Hidrocortisona 200 mg/día EV
- 
- Prednisona 40 mg/día

*Cellier C. et al. Lancet 2000;356:203-208*

- Budesonide 9 mg/día durante 24 meses

*Daum S. et al. Digestion 2006*

Contraindicaciones para inmunosupresores

Prednisona o budesonide  
por largo tiempo

# Enfermedad celíaca refractaria



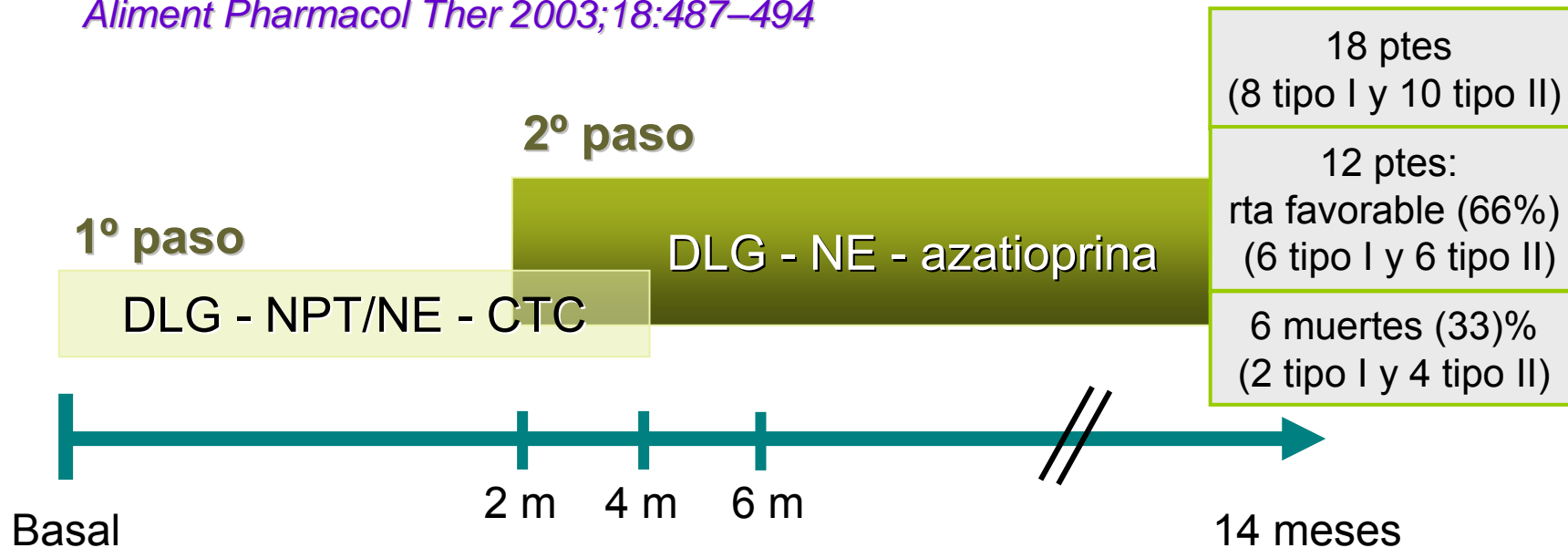
T  
R  
A  
T  
A  
M  
I  
E  
N  
T  
O

## Tipo I

- **Azatioprina** → Dosis y duración semejante a EII

*Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease.*

*Aliment Pharmacol Ther 2003;18:487–494*



# Enfermedad celíaca refractaria



## T R A T A M I E N T O

### Tipo I

#### ■ Reportes aislados de uso de ciclosporina, infliximab y tacrolimus

*Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 767–774

*Gastroenterology* 2002;122:800–805

- Ciclosporina 5 mg/kg/día 2 meses → Estricto control de ciclosporinemia
- Infliximab 5 mg/kg única infusión con azatioprina 12-24 meses

↑ linfoma  
Ac antiinfliximab

Sólo si existe deterioro clínico a pesar del tratamiento con corticoides o si existe contraindicación para la azatioprina

# Enfermedad celíaca refractaria



## T R A T A M I E N T O

### Tipo II

**NINGUNA TERAPIA  
PARECE CURATIVA**

**RIESGO DE LINFOMA T  
60-80% a 5 años**

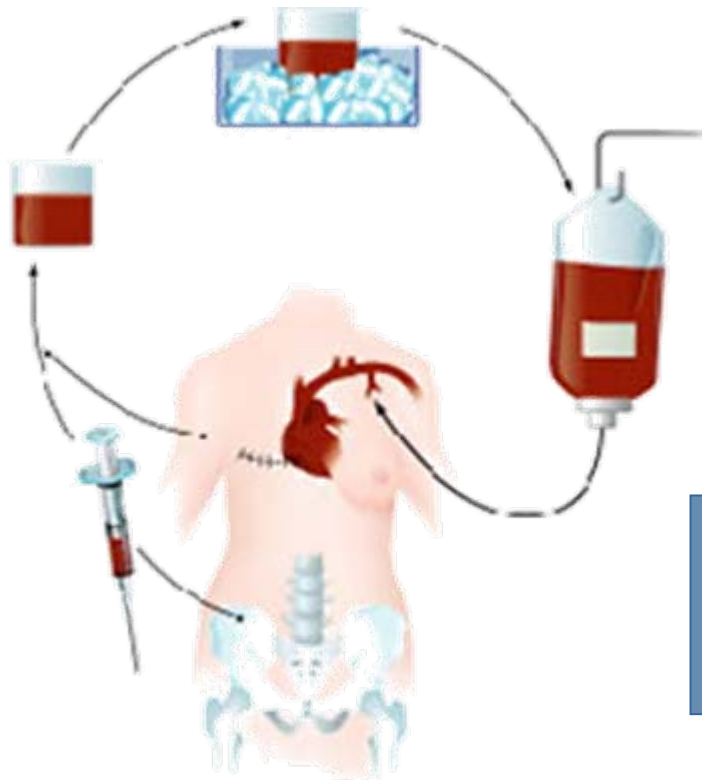
- **Régimen CHOP** (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)
- **Azatioprina – 6 mercaptopurina**
- **Alemtuzumab (Ac monoclonal anti-CD52)**
  - 30 mg - 3 veces/semana - 12 semanas
  - Riesgo aumentado de infecciones: 66% (profilaxis con valaciclovir y TMS)
- **Cladribine** 0.1 mg/kg/día 5 días en 1-3 cursos durante 6 meses  
*Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1322-1327*
- **Transplante autólogo de médula ósea (TMO)**  
*Blood 2007;109:2243-2249*

# Enfermedad celíaca refractaria



T  
R  
A  
T  
A  
M  
I  
E  
N  
T  
O

## Tipo II



- 7 pacientes con ECR tipo II sin respuesta a tratamiento previos
- Cladribine
- QTM estándar (fludarabine-melfalán)
- TMO autólogo
- Seguimiento de 2 años



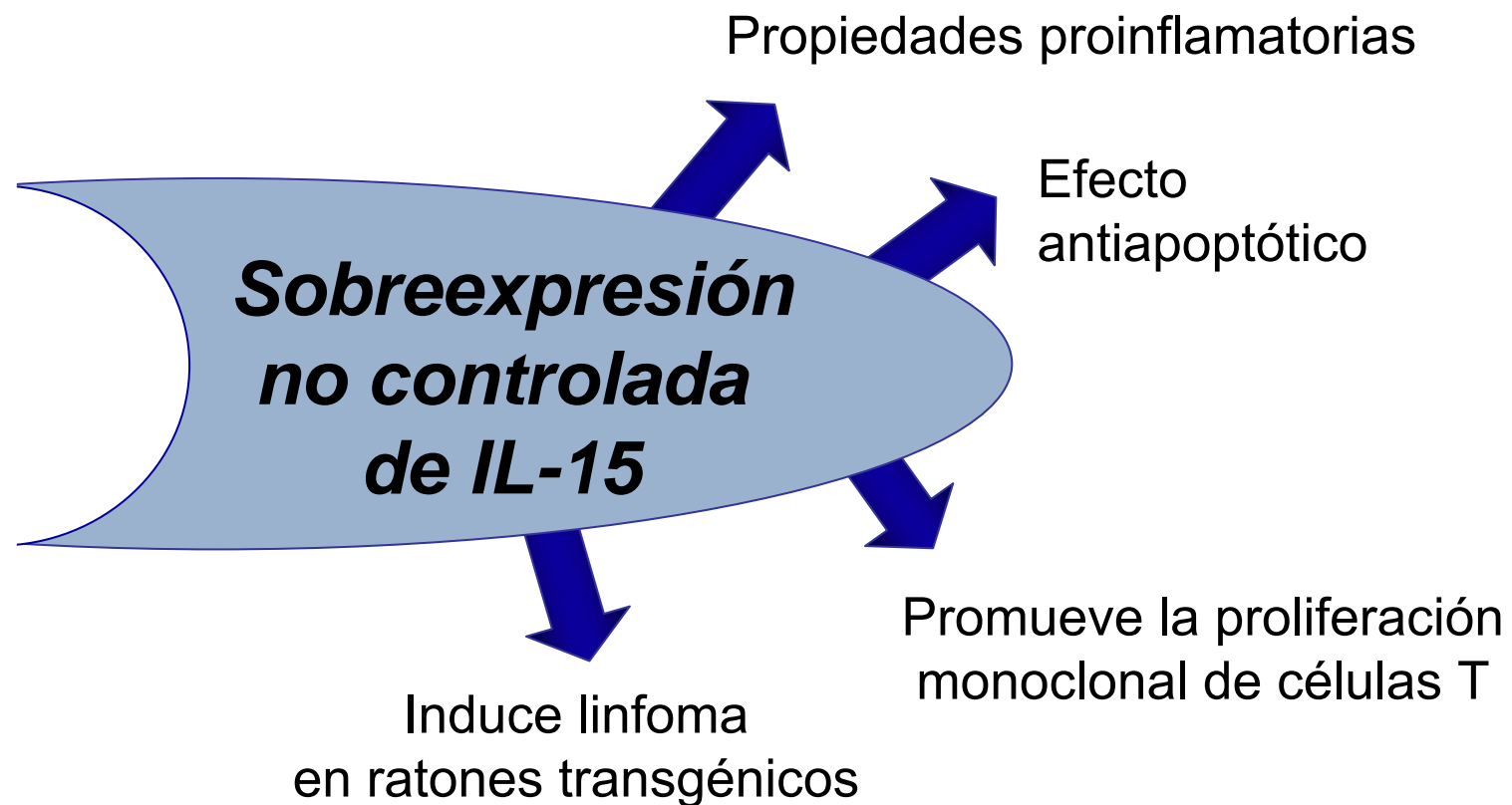
Mejoría clínica e histológica  
↓ número de linfocitos aberrantes en 3 ptes  
(pendiente otros resultados)

# ***Enfermedad celíaca refractaria***



T  
R  
A  
T  
A  
M  
I  
E  
N  
T  
O

***Tipo II***



# ***Yeyunoileitis ulcerativa***



Múltiples úlceras crónicas con cicatrización y estenosis  
en yeyuno → íleon → colon



**Estadío temprano de un linfoma  
sin tumoración**



- Poco frecuente
- 60-70 años
- Deterioro del estado general, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre, anorexia

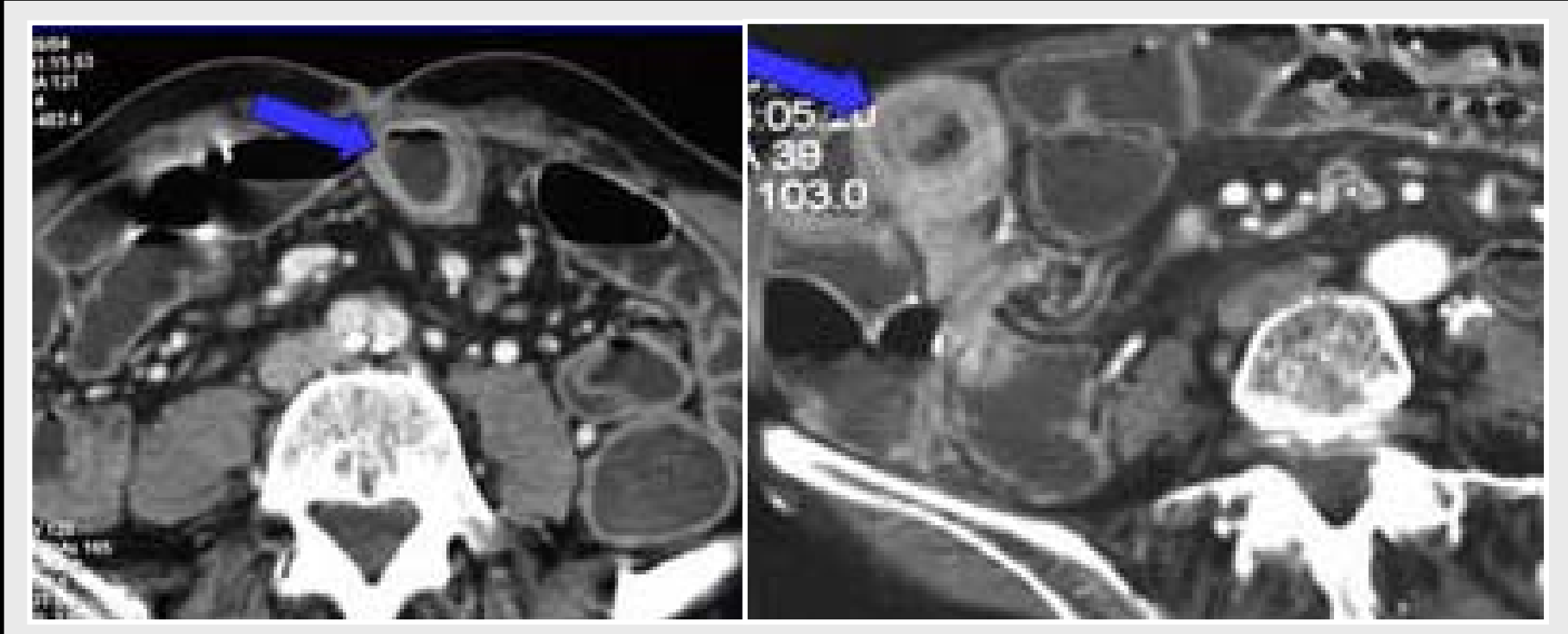
Perforación

**COMPLICACIONES**

Hemorragia

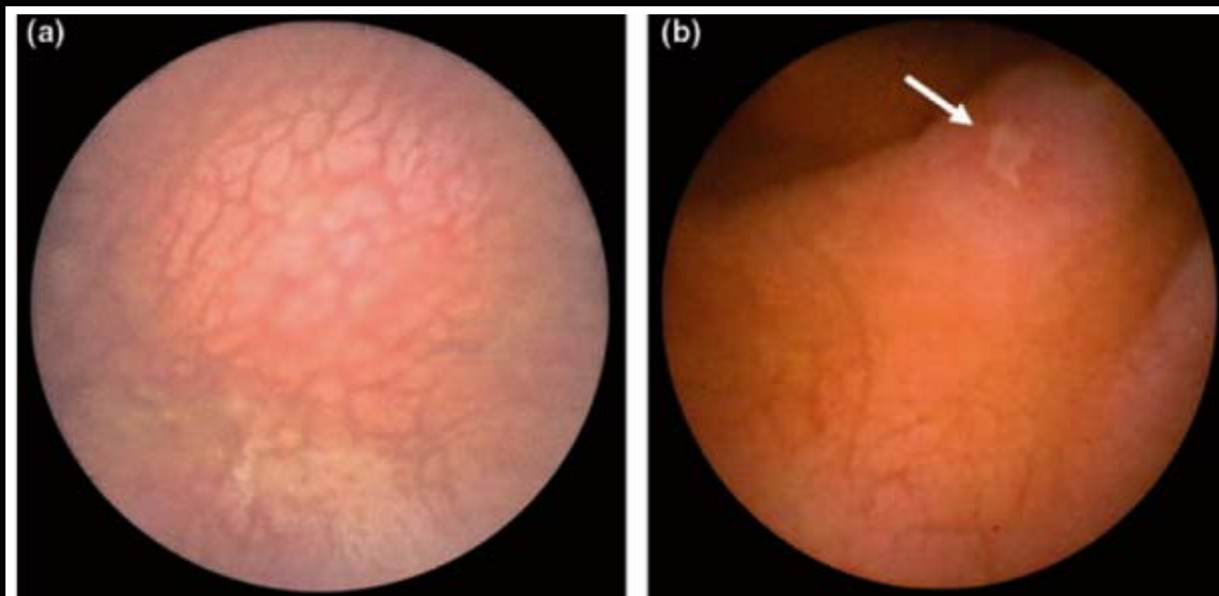
Obstrucción

# ***Yeyunoileitis ulcerativa***



- ▶ *Engrosamiento parietal del asa afectada con pérdida de pliegues*
- ▶ *Halo hipodenso en el espesor de la pared (“halo acuoso”)*
- ▶ *Halo hiperecogénico central más grueso que el externo*
- ▶ *DD: LINFOMA (engrosamiento simétrico con refuerzo homogéneo)*

# *Yeyunoileitis ulcerativa*



# ***Yeyunoileitis ulcerativa***



- Se debe tomar biopsias (endoscópicas, por laparotomía)
- Muchos pacientes requieren cirugía para tratamiento de complicaciones

**Úlceras con tejido de granulación  
(linfocitos, histiocitos, neutrófilos)**

**Hallazgos de una EC activa  
(atrofia, hiperplasia de criptas, etc)**

**Inmunofenotipo similar  
a una ECR tipo II  
con CD3c +, CD4-, CD8-  
y monoclonalidad del TCR $\gamma$   
en úlceras y mucosa adyacente**

**La yeyunitis ulcerativa se considera una enfermedad celíaca refractaria tipo II**

# *Neoplasias con incidencia aumentada en enfermedad celíaca*

| <i>Neoplasia</i>                    | <i>Riesgo relativo</i> |
|-------------------------------------|------------------------|
| Linfoma T asociado a enteropatía    | <b>30 - 40</b>         |
| Adenocarcinoma de intestino delgado | <b>83</b>              |
| Carcinoma de boca, faringe, esófago | <b>23</b>              |

**Posible asociación entre inflamación intestinal crónica  
y transformación neoplásica**

**El riesgo de neoplasia es igual al de la población general  
si se cumple una DLG en forma estricta por más de 5 años**



## ***Linfoma tipo T asociado a enteropatía***

**Forma rara de linfoma no-Hodgkin tipo T, de alto grado, en el intestino delgado proximal asociado específicamente a EC**

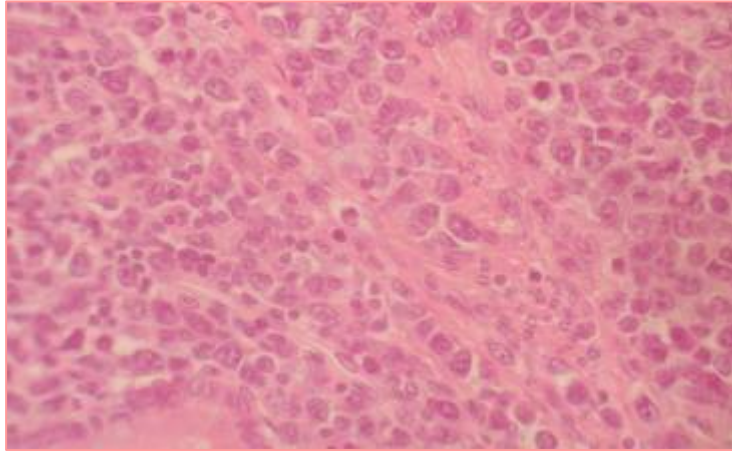
*O'Farrelly C. et al. Br Med J 1986;293:908–910*

- 35% de todos los linfomas de intestino delgado
- 8% de los enfermos celíacos
- Enfermedad celíaca previa o como diagnóstico concomitante

Recaída clínica después de una respuesta favorable a la DLG

Deterioro progresivo en el contexto de ECR

# ***Linfoma tipo T asociado a enteropatía***



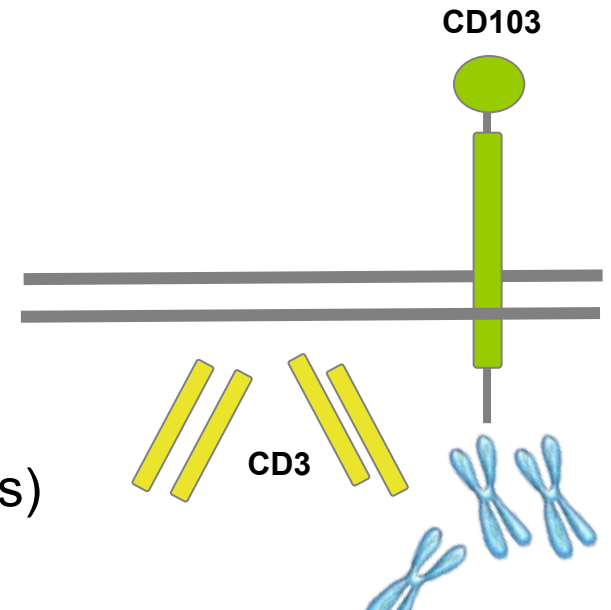
***Células grandes (80%)***

***Células pequeñas***

*Deriva de la proliferación clonal de LIEs*

*Puede haber  
linfomas tipo B*

- CD 3 +
- CD 4- y CD 8 -/+
- CD 103 +
- TIA-1 + (gránulos citotóxicos)
- CD 30 +





## ***Linfoma tipo T asociado a enteropatía***



- Estenosis
- Engrosamiento

- Masas
- Nódulos
- Lesiones ulceradas

- Puede localizarse en íleon, ganglios, estómago y colon
- Frecuentemente multifocal
- Compromiso extraintestinal: hígado/bazo, tiroides, piel, senos paranasales, cerebro

50% requiere laparotomía por complicaciones:

Obstrucción

Hemorragia

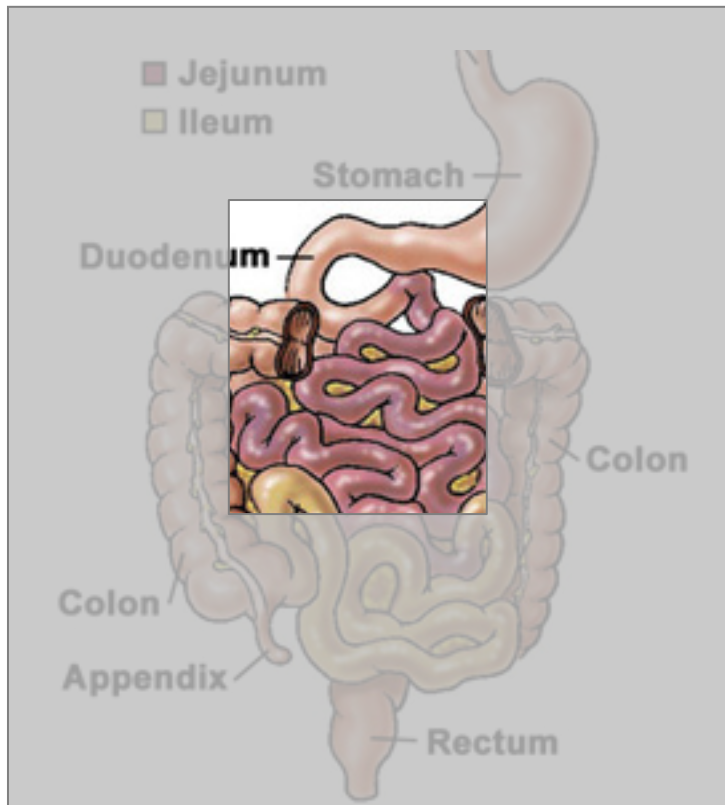
Perforación

# Adenocarcinoma de intestino delgado



- De 175 pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado, 13% se asocia a EC

*Q J Med 2003;96:345–353*



- Presentación:

*Aguda*

*Crónica*

- Obstrucción
- Hemorragia

- Anemia
- Dolor abdominal
- Pérdida de peso

Puede llevar al diagnóstico de una EC o provocar reaparición de síntomas en una EC conocida

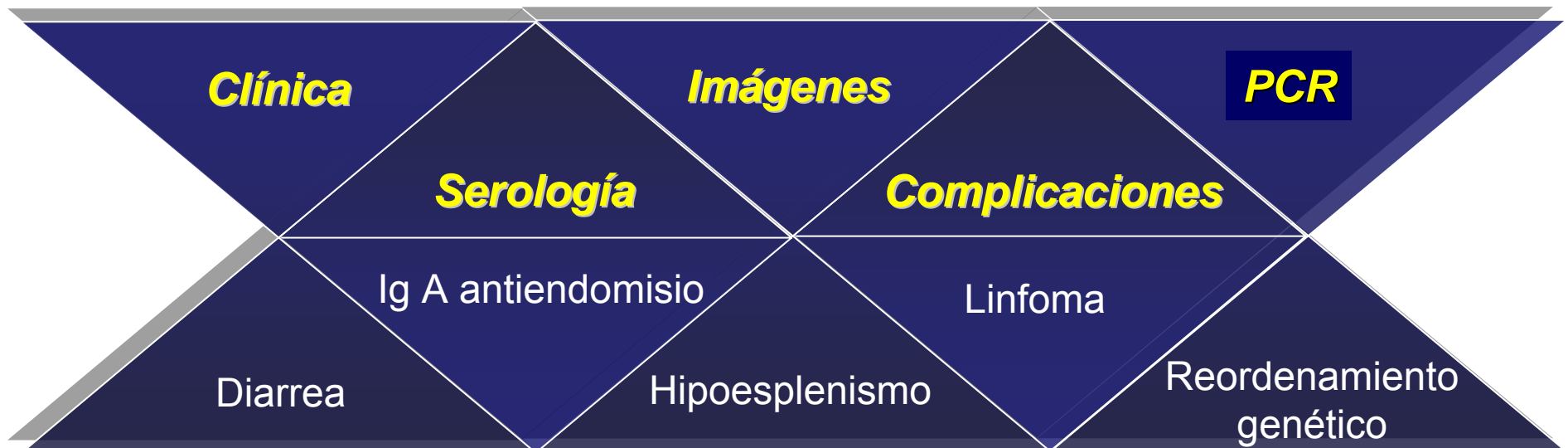
# *Sprue colágeno*



¿Marcador histológico de pobre pronóstico?

¿Entidad diferente?

## CARACTERÍSTICAS COMUNES ENTRE ENFERMEDAD CELÍACA Y SPRUE COLÁGENO





## ***Colitis colágena***

Existe asociación entre enfermedad celíaca y colitis colágena

Collagenous Colitis as the Presenting Feature of  
Biopsy-Defined Celiac Disease

*J Clin Gastroenterol 2004;38:664–668*

- 20% de los pacientes con colitis colágena tienen enfermedad celíaca (8 de 36)



→ En todos mejora la diarrea y se normalizan las biopsias duodenales

→ En 5 persisten los depósitos de colágeno en colon

# Conclusiones



- ◆ Las principales complicaciones de la enfermedad celíaca son: sprue refractario, linfoma T asociado a enteropatía, yeyunitis ulcerativa, ciertos carcinomas, sprue / colitis colágena
- ◆ Se pueden presentar como una falta de respuesta a la DLG
- ◆ Ante un paciente con sprue refractario se debe descartar un linfoma oculto
- ◆ La ECR se asocia a alta mortalidad
- ◆ El tratamiento inicial de la ECR tipo I consiste en corticoides y luego, azatioprina

# Conclusiones



- ◆ El tratamiento de la ECR tipo II es menos alentador y se considera una condición premaligna
- ◆ Los LIEs de la ECR tipo II, yeyunitis ulcerativa y linfoma tipo T asociado a enteropatía comparten el mismo fenotipo y monoclonalidad
- ◆ El linfoma tipo T presenta un mal pronóstico
- ◆ Los pacientes con EC presentan un riesgo elevado de carcinomas (intestino delgado, esófago, faringe)
- ◆ La persistencia de los síntomas se puede asociar a una colitis u sprue colágeno