

Enfermedad Celíaca No respondedora: diagnóstico y manejo de los casos complejos

Sonia Niveloni

BUENOS AIRES - ARGENTINA

Directora de la Carrera de Especialista en gastroenterología
de SAGE, UBA, U. Austral y Favaloro
Consultora en el Hospital Carlos Bonorino Udaondo. CABA.

Conflicto de interés

Investigadora Principal :
Protocolo Internacional en ECNR- Sanofi

- **Enfermedad celíaca no respondedora:**

Persistencia o recurrencia de síntomas y/o atrofia vellositaria a pesar de una DLG(> 6 -12m)

- Primaria: Falta de respuesta clínica inicial a la DLG
- Secundaria: Recurrencia de síntomas o anormalidades del laboratorio a pesar de una respuesta inicial a la DLG
- Entre 19 y 30% de los casos

- **Enfermedad celíaca refractaria**

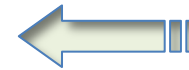
- **Complicaciones: Yeyunoileitis Ulcerativa, Linfomas**

Malamut, Cerf-Bensussan. Gastroenterology 2024

Rubio Tapia et al. Aliment Pharmacol Ther 2016

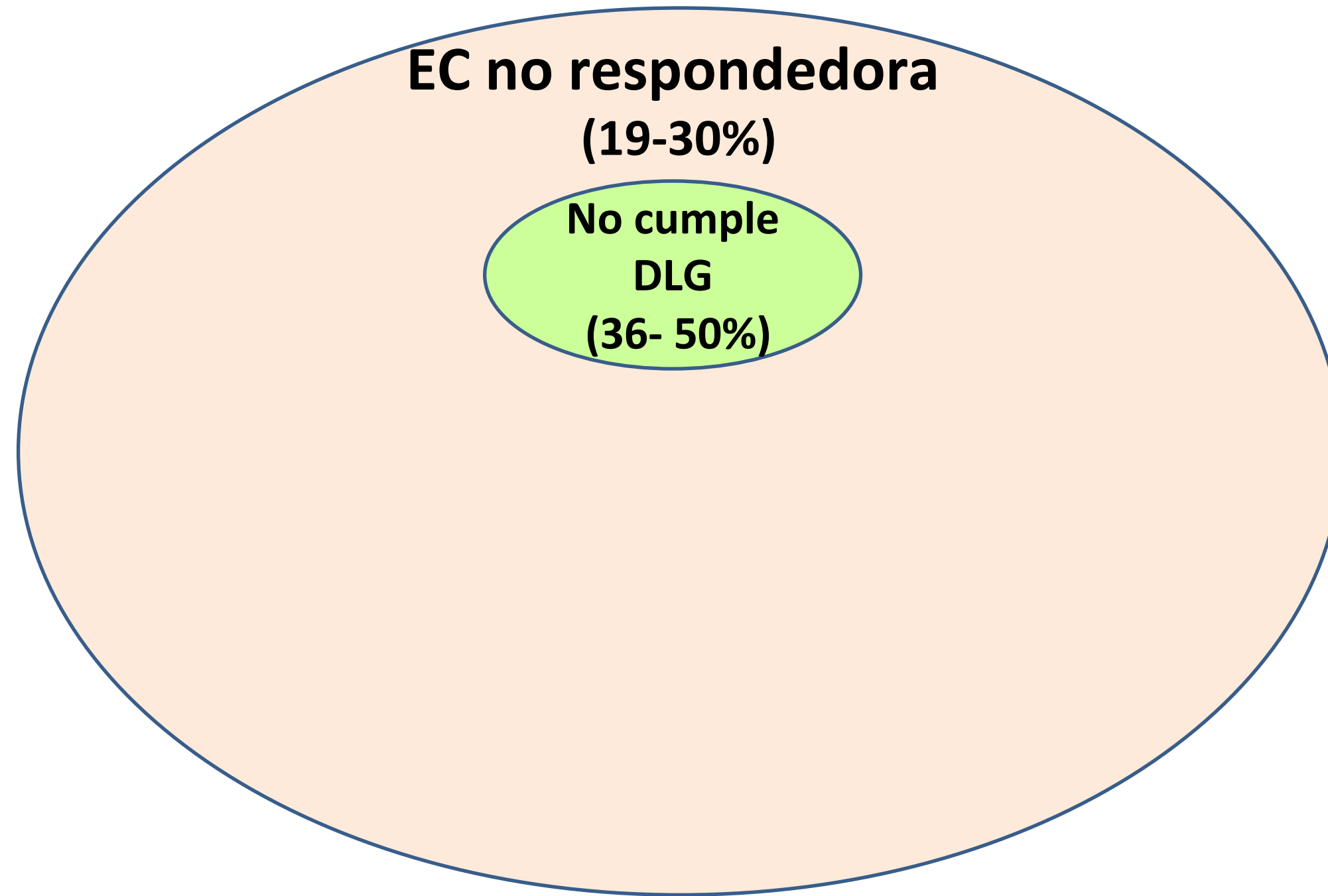
**Sospecha de E. Celíaca
no respondedora a DLG**

**Revisión del diagnóstico
de E Celíaca**



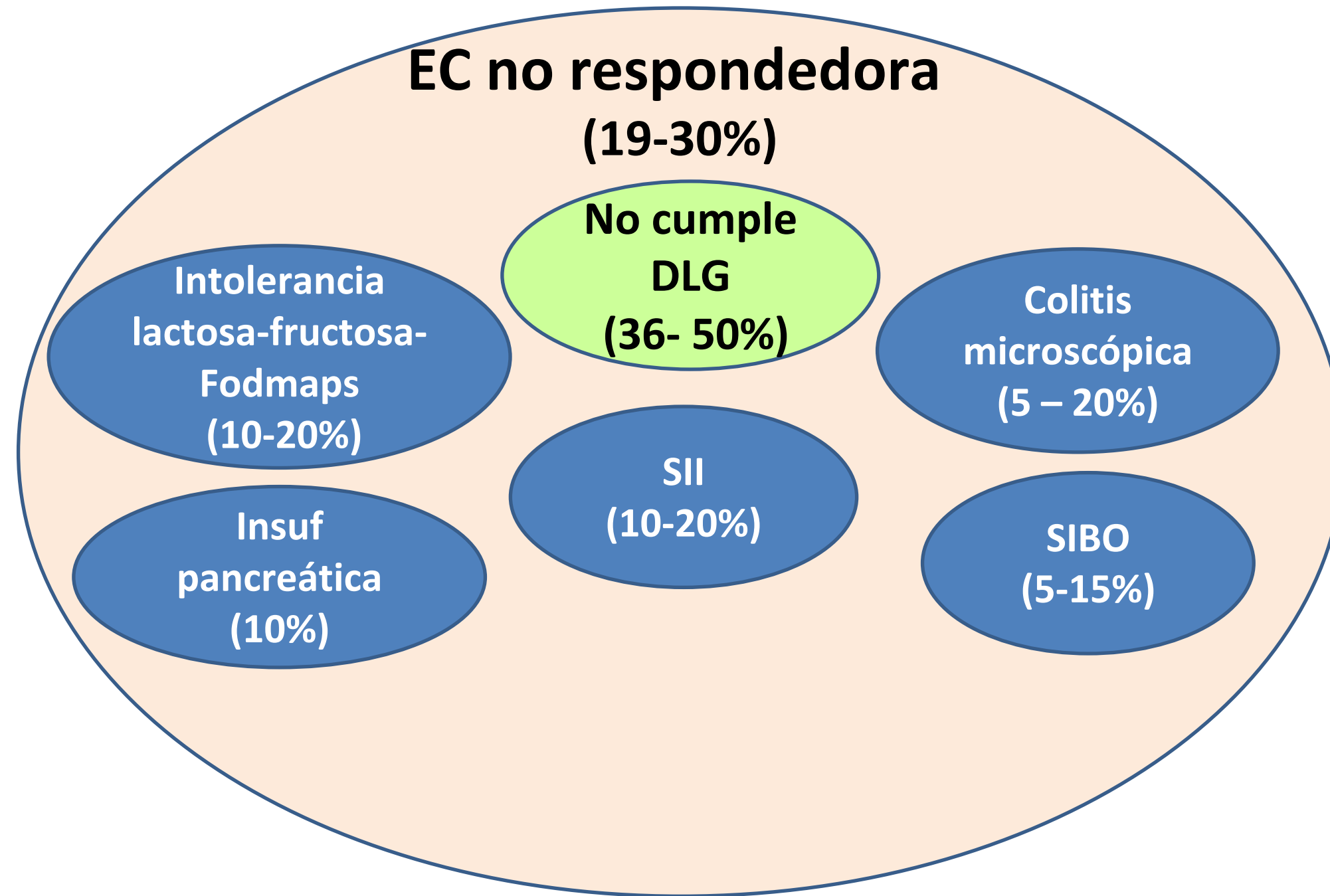
Enteropatía AI
Crohn - AINEs
IDCV
SIBO- Giardias
Sprue colageno
Sprue tropical
Whipple
Ent Eosinofílica

Enfermedad celíaca no respondedora a DLG



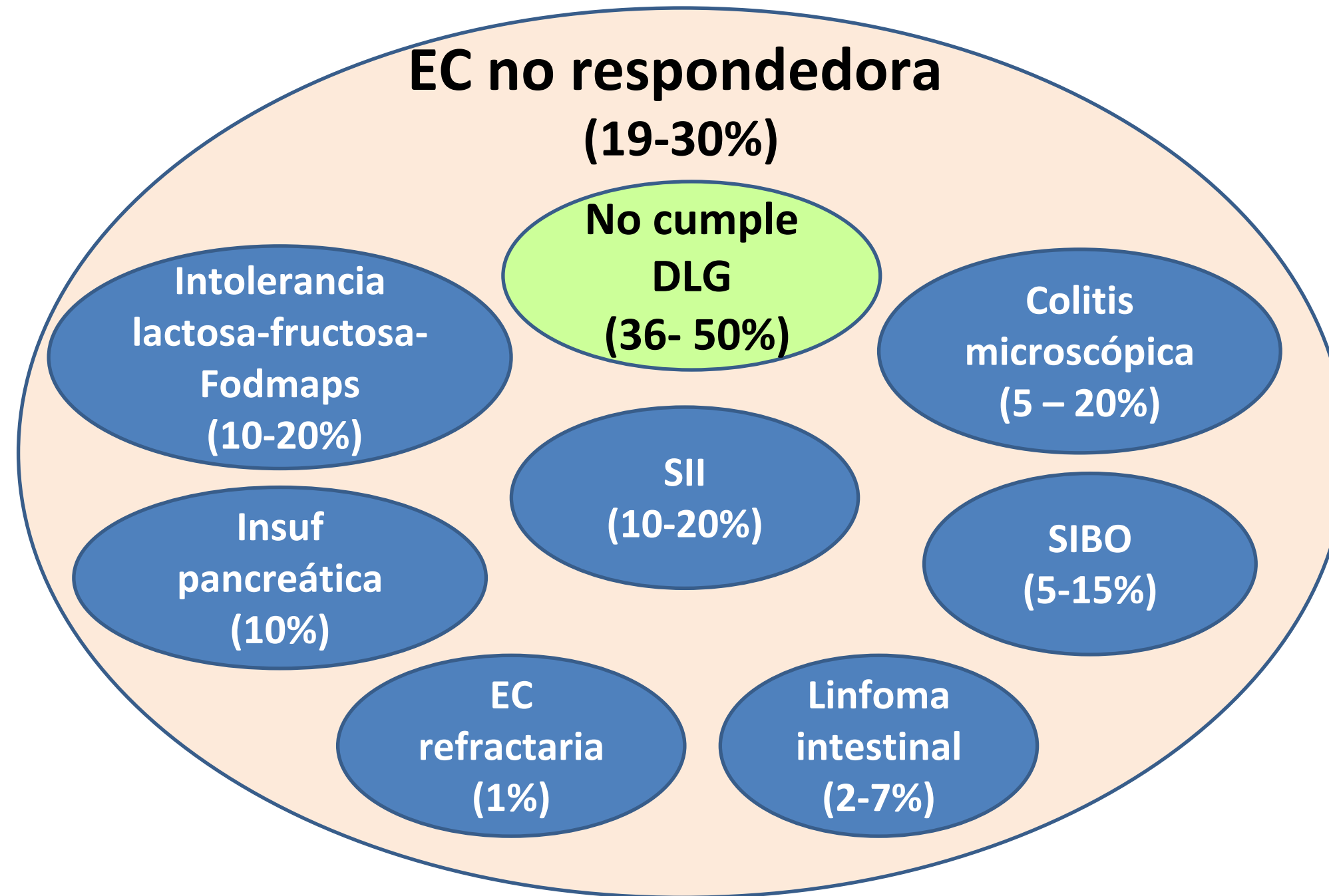
Tursi, et al. Am J Gastroenterol. 2003
Abdulkarim , Murray. Am J Gastroenterol. 2002
Leffler,et al . CGH. 2007
Tapia , Murray. C GH. 2011

Enfermedad celíaca no respondedora a DLG



Tursi, et al. Am J Gastroenterol. 2003
Abdulkarim , Murray. Am J Gastroenterol. 2002
Leffler,et al . CGH. 2007
Tapia , Murray. C GH. 2011

Enfermedad celíaca no respondedora a DLG



Tursi, et al. Am J Gastroenterol. 2003
Abdulkarim , Murray. Am J Gastroenterol. 2002
Leffler,et al . CGH. 2007
Tapia , Murray. C GH. 2011

Enfermedad celíaca no respondedora a DLG

Causas de Persistencia de Síntomas en EC (EC NR)	Leffler. CGH 2007 n: 113 (%)	Murray. AJG 2002 n: 55 (%)	Dewar. WJG 2012 n: 112 (%)	Mulder C T Gastroent 2017 N: 106 (5)
Incorrecto Dig E.Celíaca	12	11	11	2.8
Consumo de Gluten	36	45	45	21.7
Colitis microscópica	6	9	11	2.8
SII	22	7	10	22.6
SIBO	6	13	9	--
Intolerancia Lactosa	8	2	7	--
Insuficiencia pancreática	-	11	2	--
EC Refractaria	10	18	9	23.6
YU- Linfoma	4	2	7	7.5
Otros: Crohn, IDCV, Autoim Entr, Trastornos alimentarios, Alergia alimentaria, Ca duodenal, Ca colon Úlcera péptica, E. Diverticular Gastropatía diabética	1	1-2	1-2	3.6

**Sospecha de E. Celíaca
no respondedora a DLG**

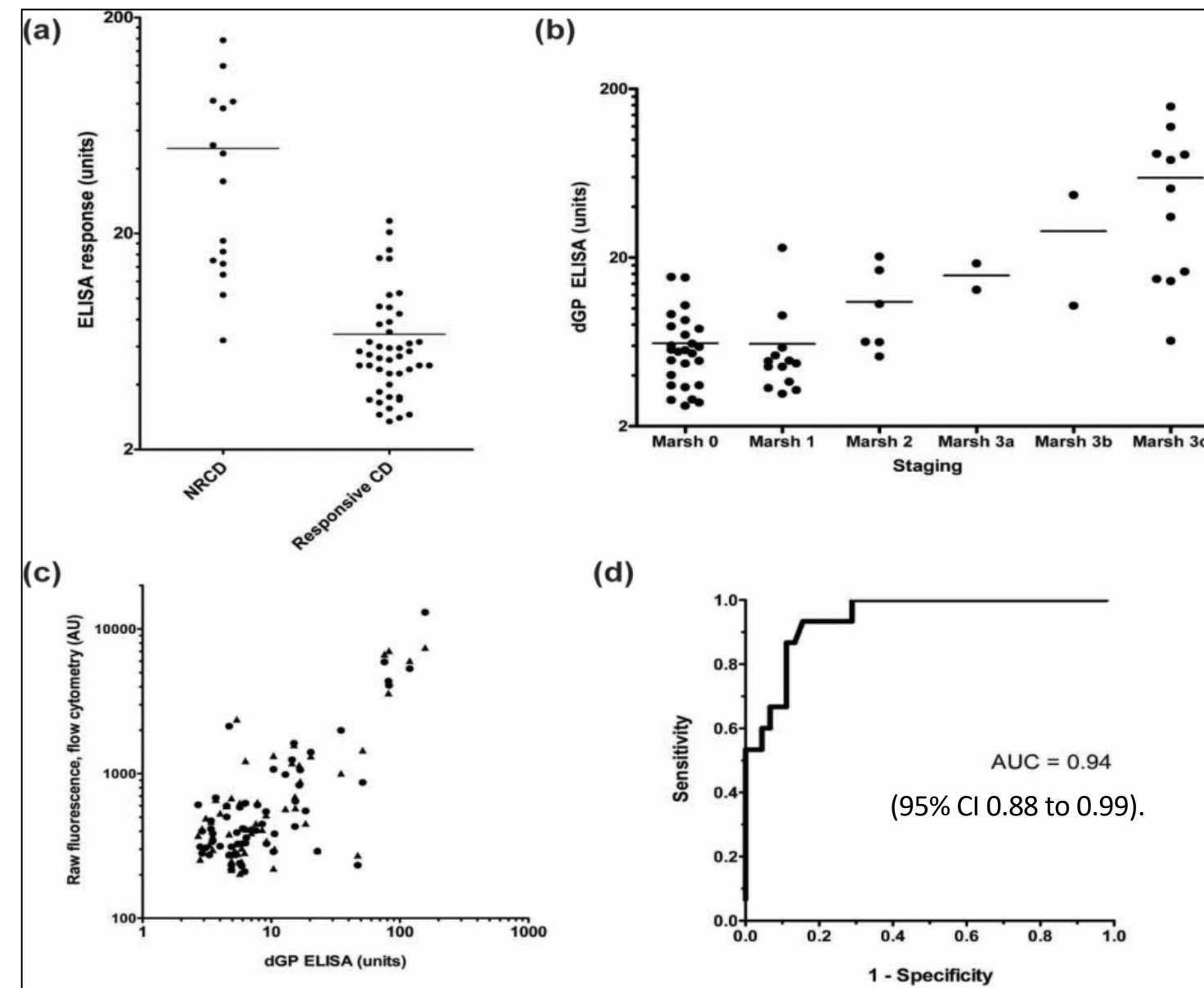
Revisión del diagnóstico de E Celíaca

**Nueva Serología
Deficiencias Nutricionales**



DGP Ig G en EC No Respondedora

DGP G:
87% sensitivity
89% specificity.



Spatola, Kaukinen, Collin, Mäki, Aliment Pharmacol Ther. 2014

a-tTG Ig A en EC No Respondedora

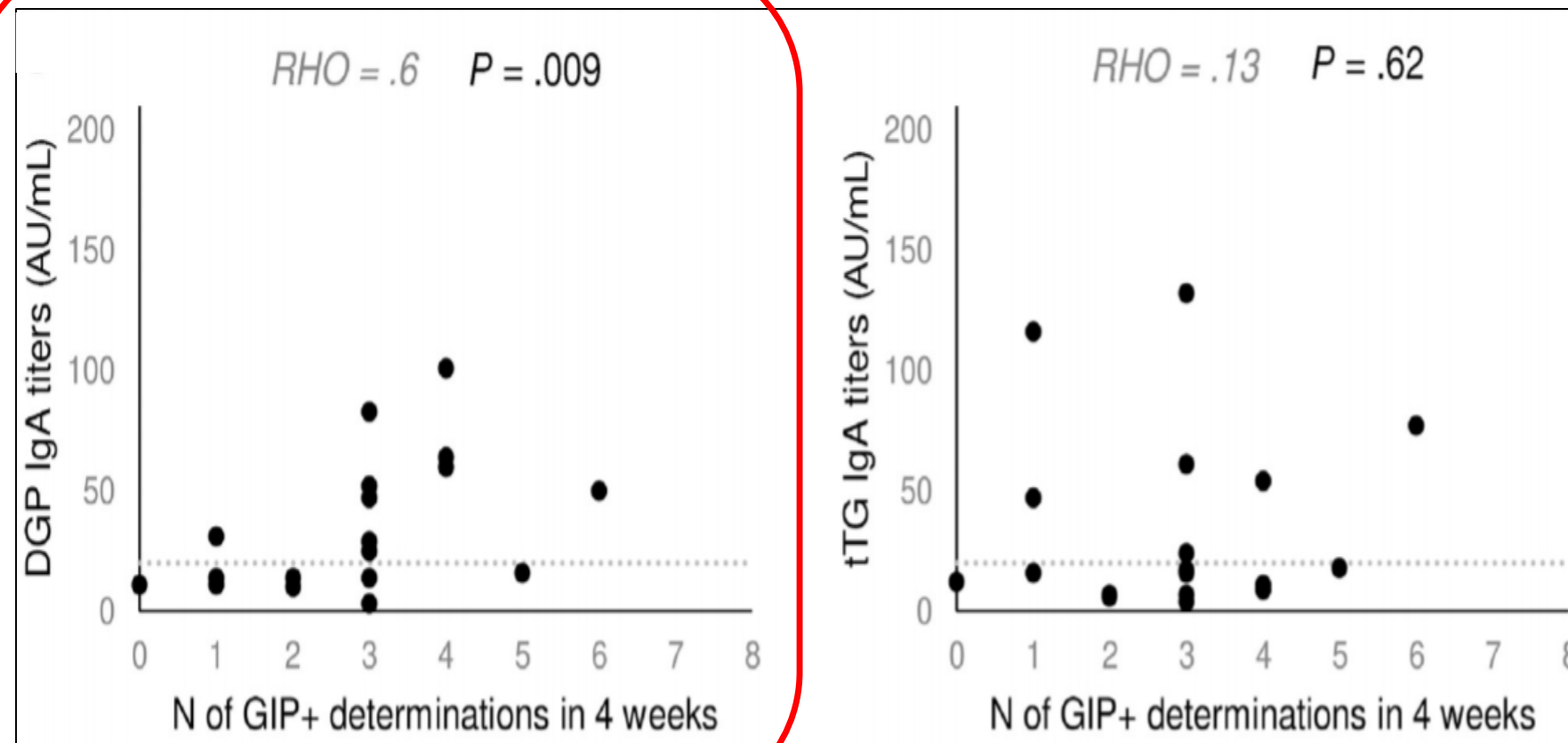
Exposición al gluten: 36 %. (> a-tTG v predictivo: OR 11.3 (95% IC 3.7 – 34.4).)

Patrones de adherencia a la dieta libre de gluten en la vida real de pacientes celíacos tratados. Estudio prospectivo de la excreción de GIP por 4 semanas

Péptidos Inmunogénicos de Gliadina (GIPs)

Resultados. Transgresiones y serologías

Población sintomática



“Moderada a buena correlación de DGP IgA y número de transgresiones”.
En pacientes sintomáticos

Deficiencias Nutricionales en EC no respondedora

- **Hemoglobina (Hb), (MCV), ácido fólico**
- **Vitamina B12 y B 6, vitamina D**
- **Ferremia, ferritina**
- **Glucosa, hemoglobina glicosidada (HbA1c)**
- **Hormonas tiroideas TSH, T4**
- **Calcio, Densidad mineral ósea (Dexa scan)**

Ludvigsson JF, Bai JC Gut 2014

Burger J Gastrointestin Liver Dis, Sep 2018

Malamut et al. Gastroenterology 2024

**Sospecha de E. Celíaca
no respondedora a DLG**

Revisión del diagnóstico de E Celíaca

**Nueva Serología
Deficiencias Nutricionales**

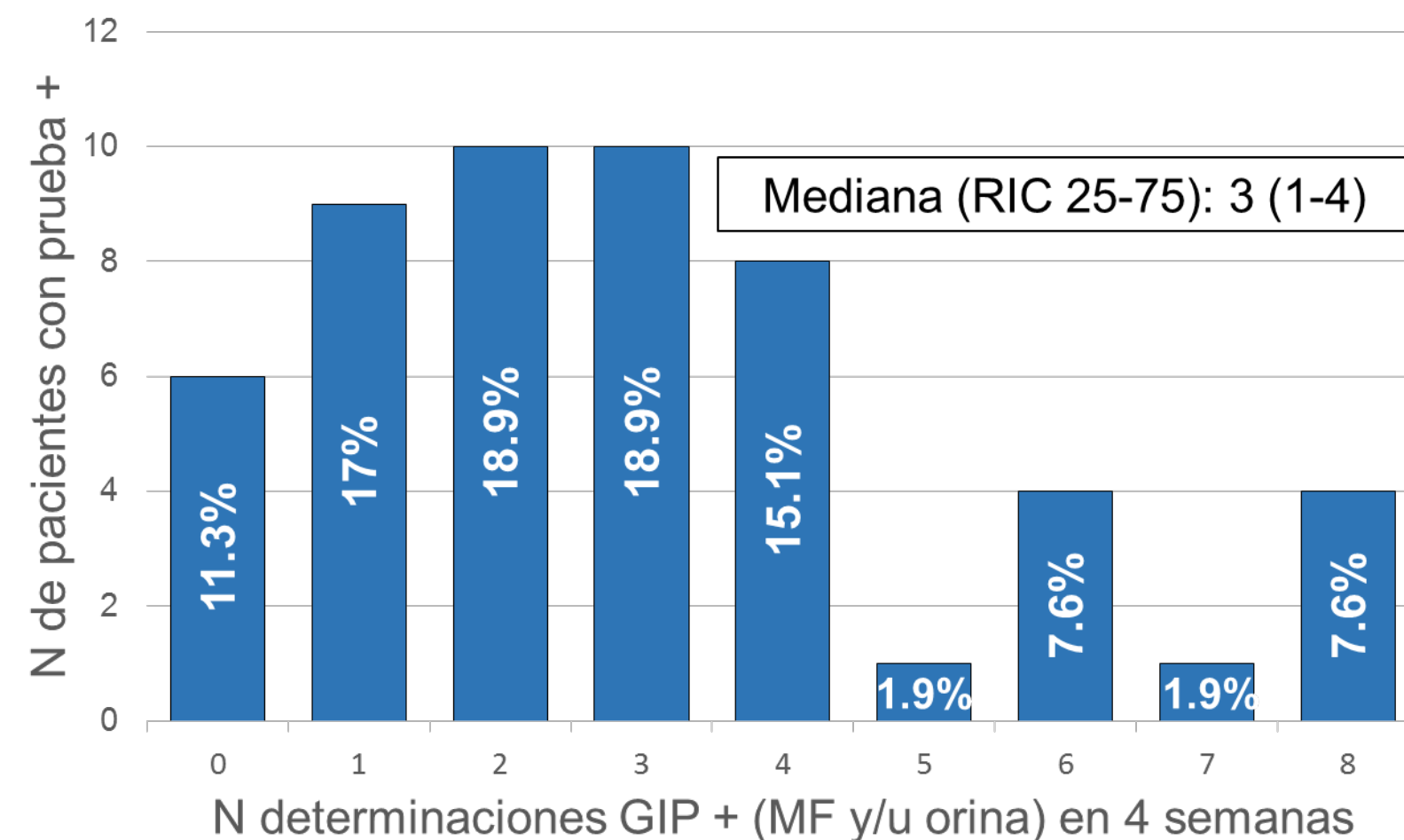


**Evaluar Cumplimiento de DLG
por nutricionista experta- GIP**

Real-World Gluten Exposure in Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets, Determined From Gliadin Immunogenic Peptides in Urine and Fecal Samples

Resultados

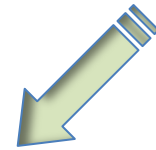
- 88.7% pts. Excretaron GIP al menos una vez en 4 semanas.
- 69.8% prueba de orina + GIP los fines de semana.





Enfermedad celíaca no respondedora

Biopsia duodenal



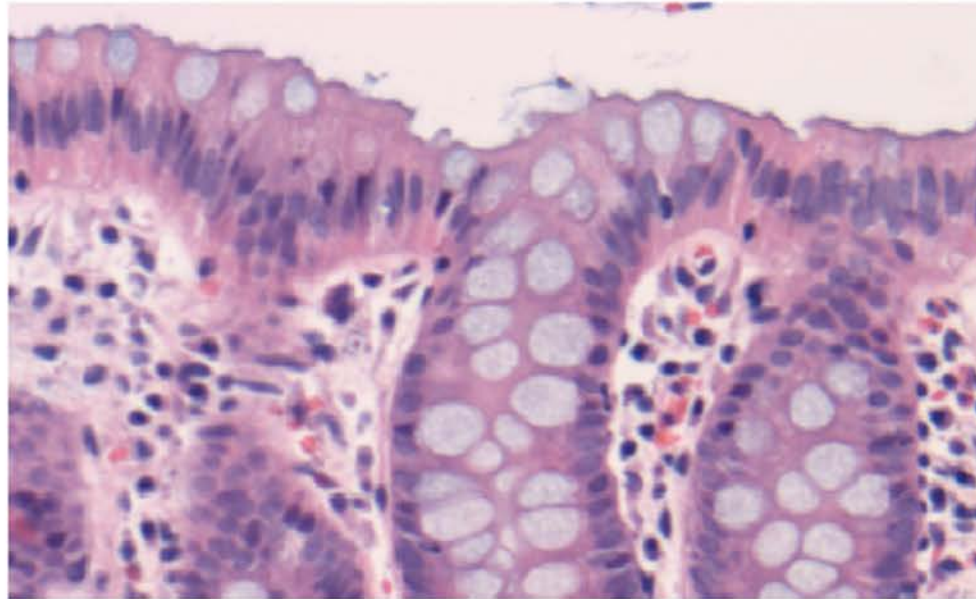
Sin Atrofia duodenal

Colitis Microscópica
SIBO
Intolerancia Lactosa
Intolerancia a FODMAP
Insuf. Pancreática

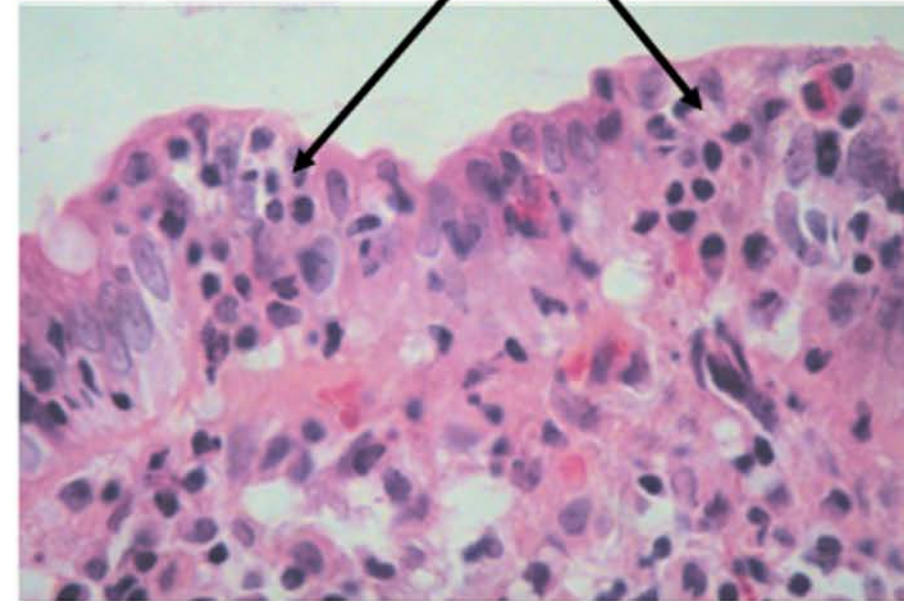
VCC Bx escalonadas
TAE Glucosa
Pruebas terapéuticas
Dieta sin FODMAP
Elastasa
Prueba con Enzimas
pancreáticas

Colitis Microscópica: Linfocítica ó Colágena

Colon normal

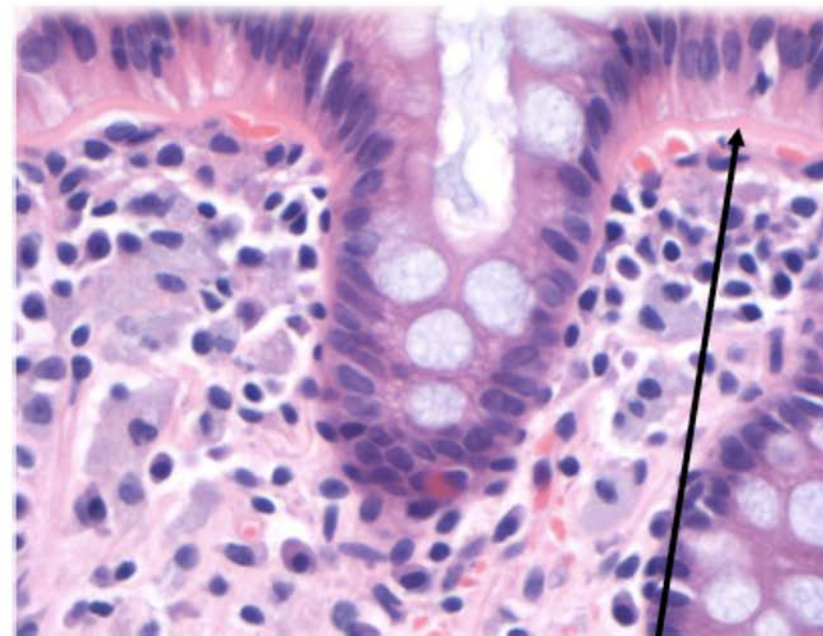


Linfocitos intraepiteliales

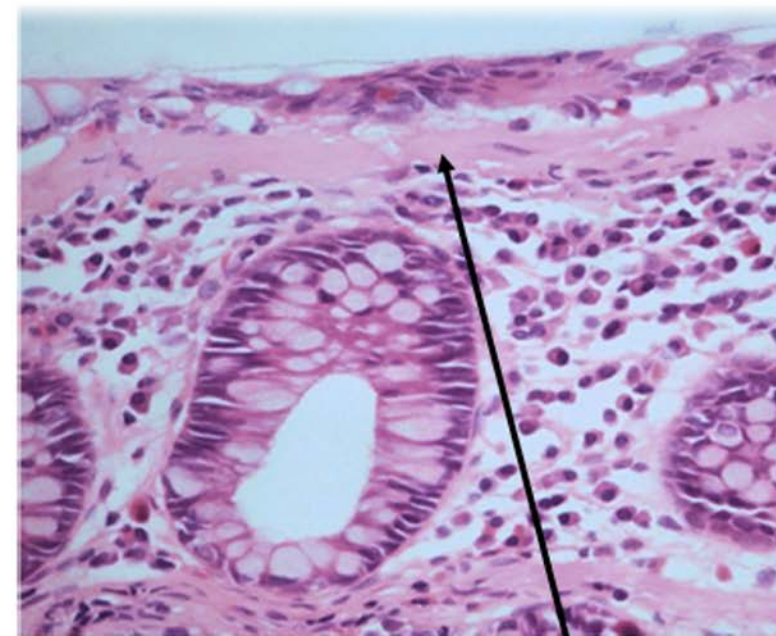


COLITIS LINFOCÍTICA

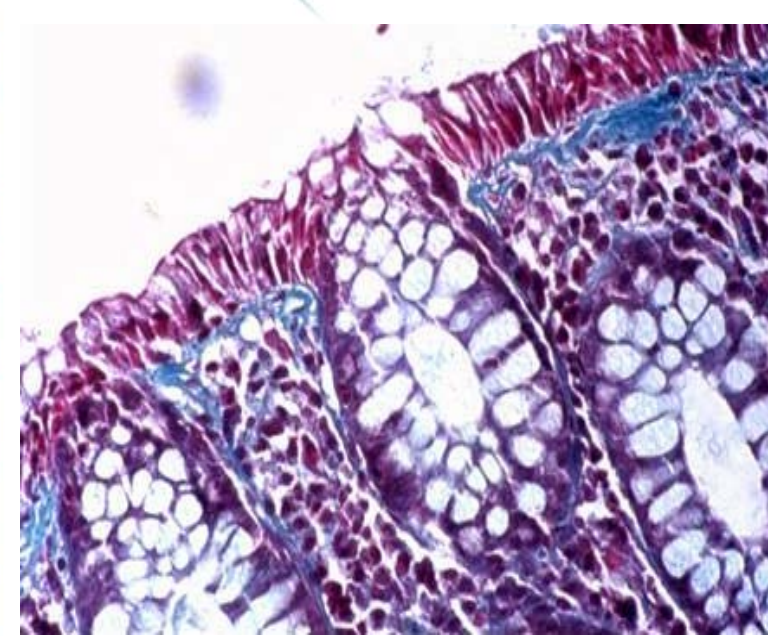
Incremento de lies
 $\geq 20-25\%$ CD3+
(N: 4-10 Lies/100 cel epitel)



Colágeno subepietlial normal



Banda de colágeno engrosada $> 10\mu\text{m}$



COLITIS COLÁGENA

Engrosamiento de banda
de colágeno subepitelial
 $\geq 7-10\mu\text{m}$ (N $< 3\mu\text{m}$)
Tricrómico de Masson

TESTS del AIRE ESPIRADO -TAE- para Diag. de SIBO

Breath Tests for Diag of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Sistematic Review With Meta-analysis

Diagnóstico de SIBO mediante *LBT/GBT* comparado al *cultivo de aspirado yeyunal* (referencia)

	SUSTRATO	
	GLUCOSA	LACTULOSA
Especificidad*	83.2% (79%-87%)	71% (62%-78%)
Sensibilidad*	54% (48%-61%)	42% (32%-53%)
AUC	0.74 (+/-0.07)	0.56 (+/-0.09)

- $\neq > 20$ ppm: S= 61.7% y E=86.0% - GBT -Cirugía abdominal: S=81.7% y E=78.8%

Losurdo G. J Neurogastrenterol Motil 2020.

GLUCOSA		LACTULOSA	
SII	Controles	SII	Controles
20.7% (IC 95% 18.6-22.8)	4.4% (IC 95% 3.0-5.9)	62.3% (IC 95% 58.7-65.9)	35.5% (IC 95% 27.5-39.5)
OR 6 (IC 95% 4.1-8.8 $p<0.001$)		OR 3.5 (IC 95% 1.0–12.9, $p<0.06$)	

Mayor cantidad de Falsos Positivos con Lactulosa

Shah A. Am J Gastroenterol 2020

Prueba de aire espirado y respuesta al tratamiento antibiótico en pacientes con enfermedad celíaca no respondedora. Estudio prospectivo experimental en un centro de tercer nivel.

María Eugenia Oregui¹, Juan Pablo Stefanolo¹, María de la Paz Temprano¹, Luján Espinet¹, Martina Grizzuti¹, Roberto Puebla¹, María Laura Moreno¹, Edgardo Smecuol¹, Sonia Niveloni¹, Julio César Bai¹
¹Hospital Carlos Bonorino Udaondo

Oregui ME.et al. LSSCD 2024

Estudio prospectivo en 105 pac con ECNR (GSRS) .TAE glucosa (H2).
Rifaximina 550 mg 3/d x14 días. Independiente a resultado.

Objetivo: si un TAE+ se asocia a > respuesta sintomática en ECNR.
a: reducción del 30% del GSRS. b: disminución en scores (CSI),
ansiedad (HADS), depresión (HADS) y somatización (PHQ-15).

Resultados: En ECNR, SIBO poco frecuente y TAE-g + mejoría sintomática, 41% mejoría con ATB.

Significativos: x GSRS mejoría del dolor y reducción en scores de CSI, ansiedad, depresión y somatización.

	n= 105		
Sexo (F)	95 (90.5%)		
Edad	47 (33-58)		
Años de DX de EC	10 (5-17)		
TAE positivo	7 (6.7%)		
Mejoría sintomática	43 (41%)		
	BASAL	FINAL	p
ANSIEDAD	41 (39%)	28 (26.9%)	0.06
DEPRESIÓN	18 (17.1%)	14 (13.5%)	0.8
SOMATIZACIÓN	65 (61.9%)	49 (46.7%)	0.01

	TASA DE RESPUESTA		
	BASAL	FINAL	p
GSRS TOTAL	99 (94.3%)	72 (68.6%)	<0.001
GSRS DOLOR	66 (62.9%)	33 (31.4%)	<0.001
GSRS REFLUJO	40 (38.1%)	30 (28.6%)	0.1
GSRS INDIGESTIÓN	91 (86.7%)	60 (57.1%)	<0.001
GSRS DIARREA	46 (43.8%)	25 (23.8%)	<0.001
GSRS CONSTIPACIÓN	60 (57.1%)	36 (34.3%)	<0.001
CSI TOTAL	73 (69.5%)	51 (48.6%)	<0.001

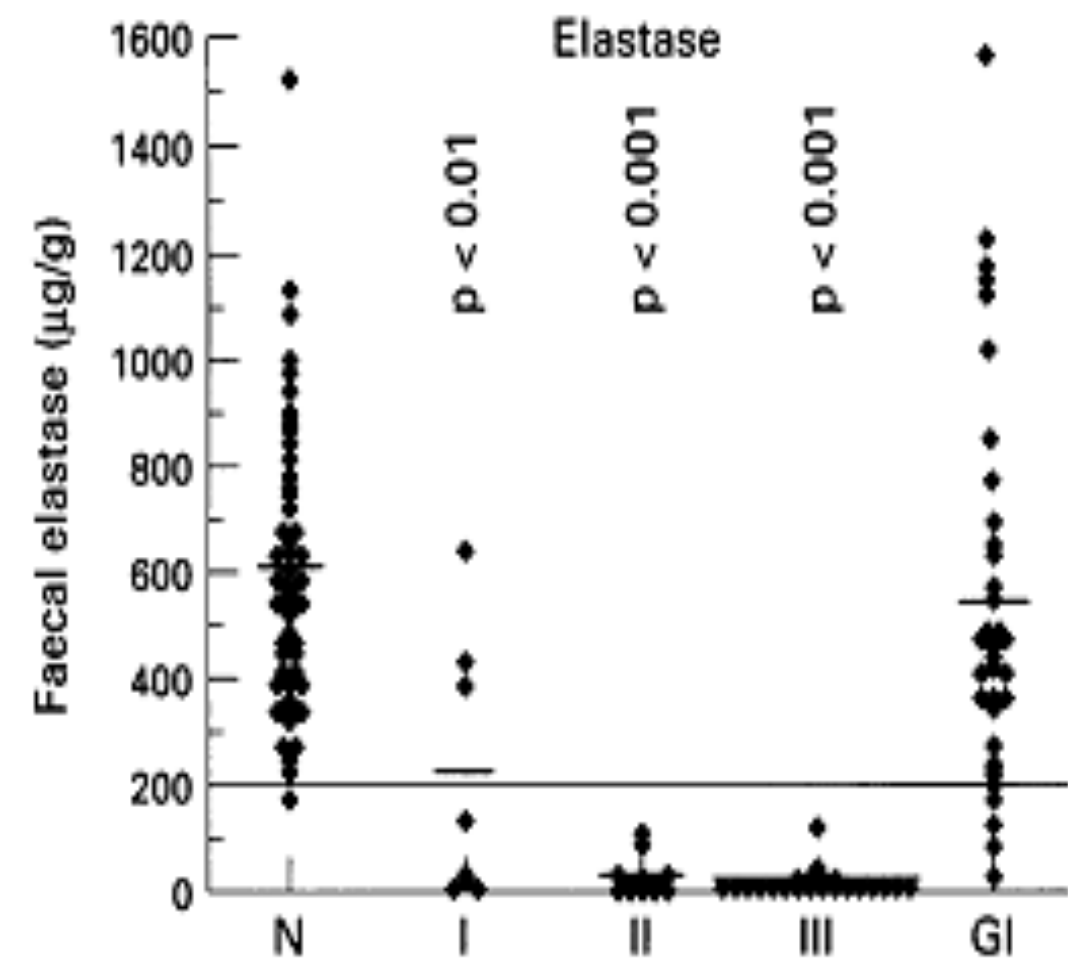
Elastasa

Insuficiencia pancreática exócrina

Cut off < 200 µgr/gr (Elisa en MF)

Sensibilidad: 63% leve
100% moderada
72-100% severa

Especificidad: 90 - 93%



Björn Lindkvist. World J Gastroenterol 2013

Pezzilli R, et al. World J Gastroenterol 2013

Persistencia de síntomas en pacientes con E.C. en DLG.

Estudio longitudinal prospectivo en un centro de tercer nivel.

Juan Pablo Stefanolo¹, María Eugenia Oregui¹, María de la Paz Temprano¹, Luján Espinet¹, Martina Grizzuti¹, Roberto Puebla¹, María Laura Moreno¹, Edgardo Smecuol¹, Sonia Niveloni¹, Julio César Bai¹
¹Hospital Carlos Bonorino Udaondo

Stefanolo JP. et al. DDW 2025

Estudio longitudinal prospectivo en 205 EC en DLG (>1 año).

Síntomas por auto-reporte y GSRS. Eje intestino-cerebro (TECI) (ROMA IV), dispepsia, distensión, diarrea y constipación, reflujo (ERGE), insuficiencia pancreática exócrina (IPE), (SIBO) (TAE-g), adherencia a DLG (nutricionista experta), ansiedad-depresión (HADS), somatización (PHQ-15).

	n=205 (%)
Sexo (F)	184 (89.8)
Edad	44 (32-56)
Síntomas por auto-reporte	135 (65.9)
GSRS sintomático	151 (76.7)
CSI	40 (32-48)
CSI síntomas específicos	25 (17-31)
CSI salud general	13 (11-17)
CSI sintomático	111 (56.4)

Dolor sintomático	97 (49.2)
Reflujo sintomático	65 (33)
Indigestión sintomático	136 (69)
Diarrea sintomático	66 (33.5)
Constipación sintomático	91 (46.2)
IPE (esteatocrito+ elastasa alterada)	8 (4.1)

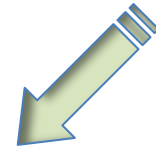
Análisis multivariado crudo: **sexo F** (OR: 3.92; p=0.005), la **ansiedad** (OR: 3.57; p<0.0001), la depresión (OR: 4.79; p=0.04), la **somatización** (OR: 14.11; p<0.0001) y la DLG (OR: 3.56; p=0.04) se asociaron a presencia de síntomas

Conclusión: La ECNR de muy frecuente consulta. Los TECI los más frecuentes. Notable asociación entre persistencia de síntomas y factores psicológicos. Mejor adherencia a DLG se observó en los pacientes sintomáticos.

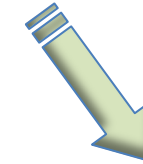
Resultado TAE	
Negativo	178 (90.8)
Positivo	7 (3.6)
Basal elevado	11 (5.6)
Entrevista nutricional	
Cumple DLG	26 (20.3)
No cumple	102 (76.7)
Trazas	100 (78.1)
Fuentes	2 (1.6)
Ansiedad	66 (33.5)
Depresión	29 (14.7)
Somatización categoría	
Leve	73 (37)
Moderado	63 (32)
Severo	61 (31)
Alteración eje cerebro-intestino	179 (90.9)
Sde de intestino irritable	141 (71.6)
SIIConstipación	49 (34.7)
Diarrea funcional	1 (1.8)
Constipación funcional	2 (3.6)
Dispepsia	142 (72.1)
SII+Dispepsia	123 (86.6)
ERGE	97 (49.2)
Bloating	17 (8.6)

Enfermedad celíaca no respondedora

Biopsia duodenal



Sin Atrofia duodenal



Atrofia duodenal

EC Refractaria
Yeyunoileitis
ulcerativa
Linfoma EATL-B

EATL type I: Intestinal T c lymphoma-celiac disease
EATL type II: Monomorphic epitheliotropic
intestinal T c lymphoma (MEITL)

Enfermedad celíaca refractaria

- La EC refractaria es una **rara** (0.7-1%). (Incidencia anual: 0.83 (CI 0.67-0.01), y **grave condición** caracterizada por severa malabsorción, falta de respuesta **clínica** e **histológica** a una DLG estricta. (> 12m) en ausencia de otras causas de ECNR o neoplasias
- Presencia de síntomas severos de malabsorción, que requieren inicialmente, una intervención terapéutica adicional

Malamut G, Cellier C. Gastroenterol Clin North Am 2019

Tom van Gils, Mulder NR Gastro Hepatol .2015

Malamut, Cerf-Bensussan. Gastroenterology 2024

Rubio Tapia et al. Aliment Pharmacol Ther 2016

Enfermedad celíaca Refractaria

Inmunofenotipo de cel T
Inmunohistoquímica- citometría de flujo de Lies
Genotipo de cel T : PCR del TCR γ

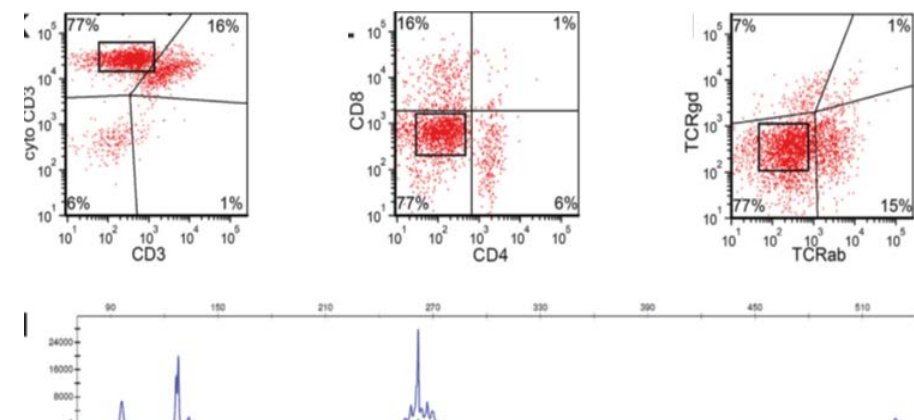
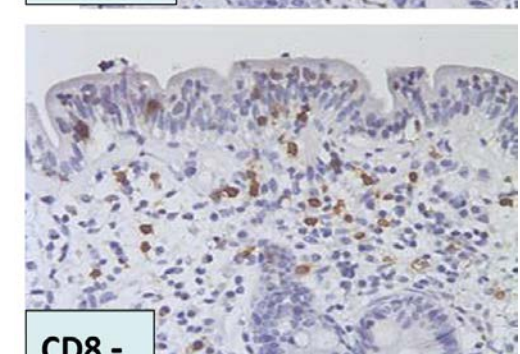
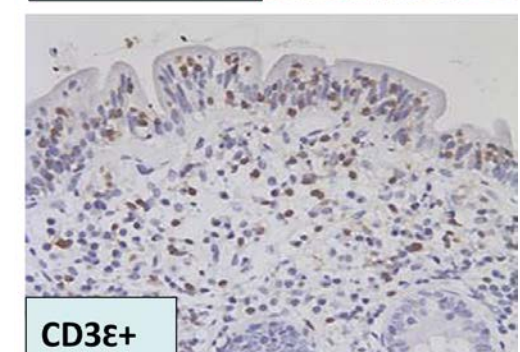
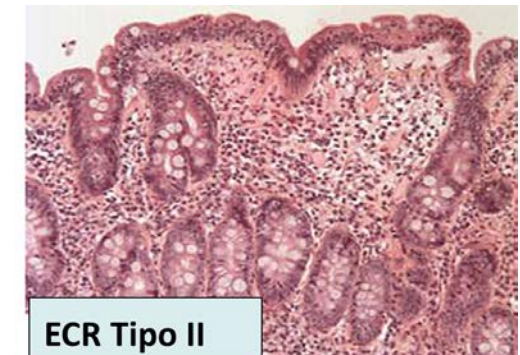
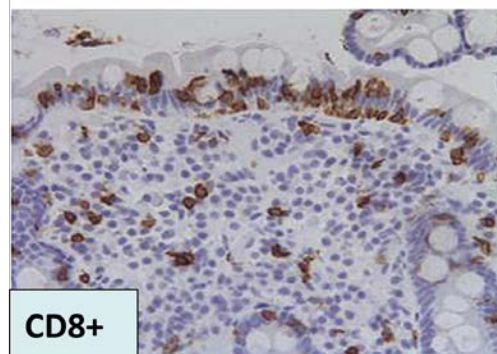
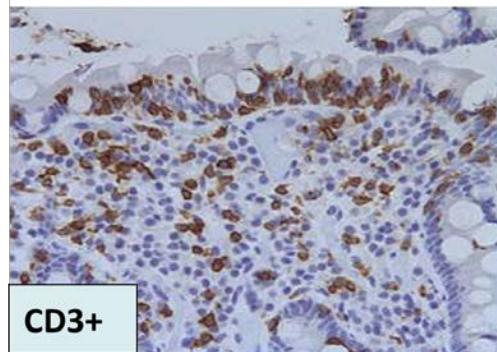
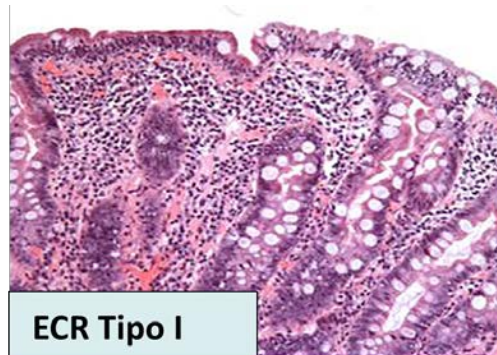
Fenotipo normal
CD3+ CD 8+ TCR $\alpha\beta$ +
PCR- Policlonal

EC Refractaria
Tipo I

Fenotipo anormal
CD3 ϵ i+ CD 8- CD103+ NK 46+
TCR $\alpha\beta$ - TCR $\gamma\delta$ +
ImmunoHQ (50%)- C. Flujo (25%)

PCR- Monoclonal
Mutaciones JAK1 ó STAT3

EC Refractaria
Tipo II



Enfermedad celíaca Refractaria

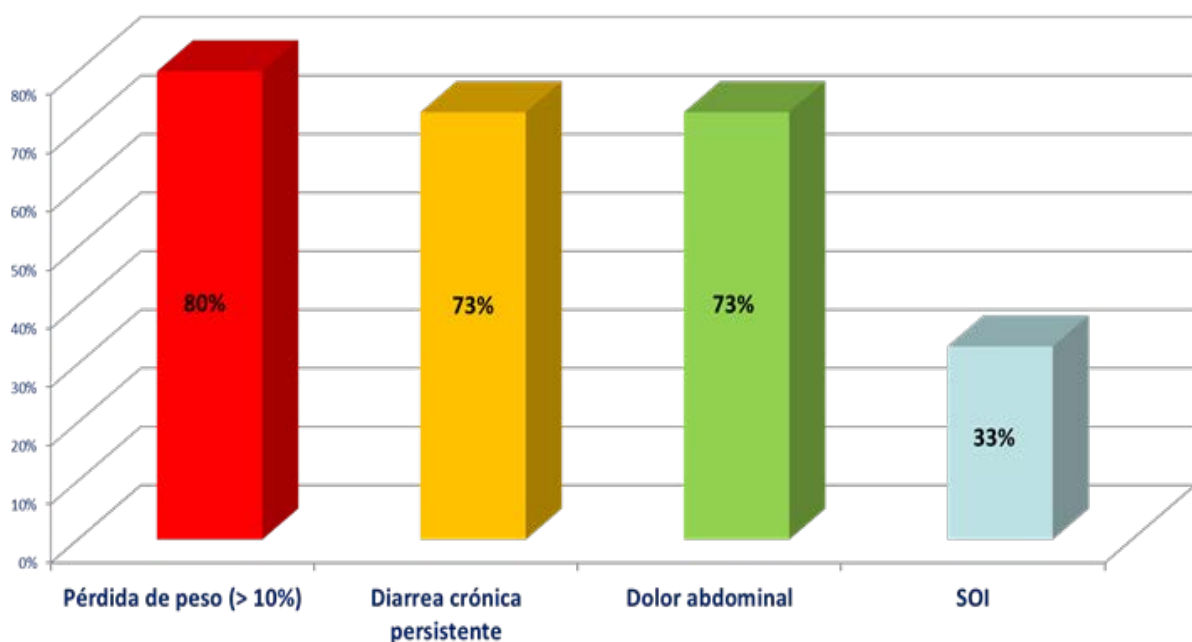
ECR Tipo I

c/s Yeyuno-ileitis
Ulcerativa (20 %)

ECR Tipo II

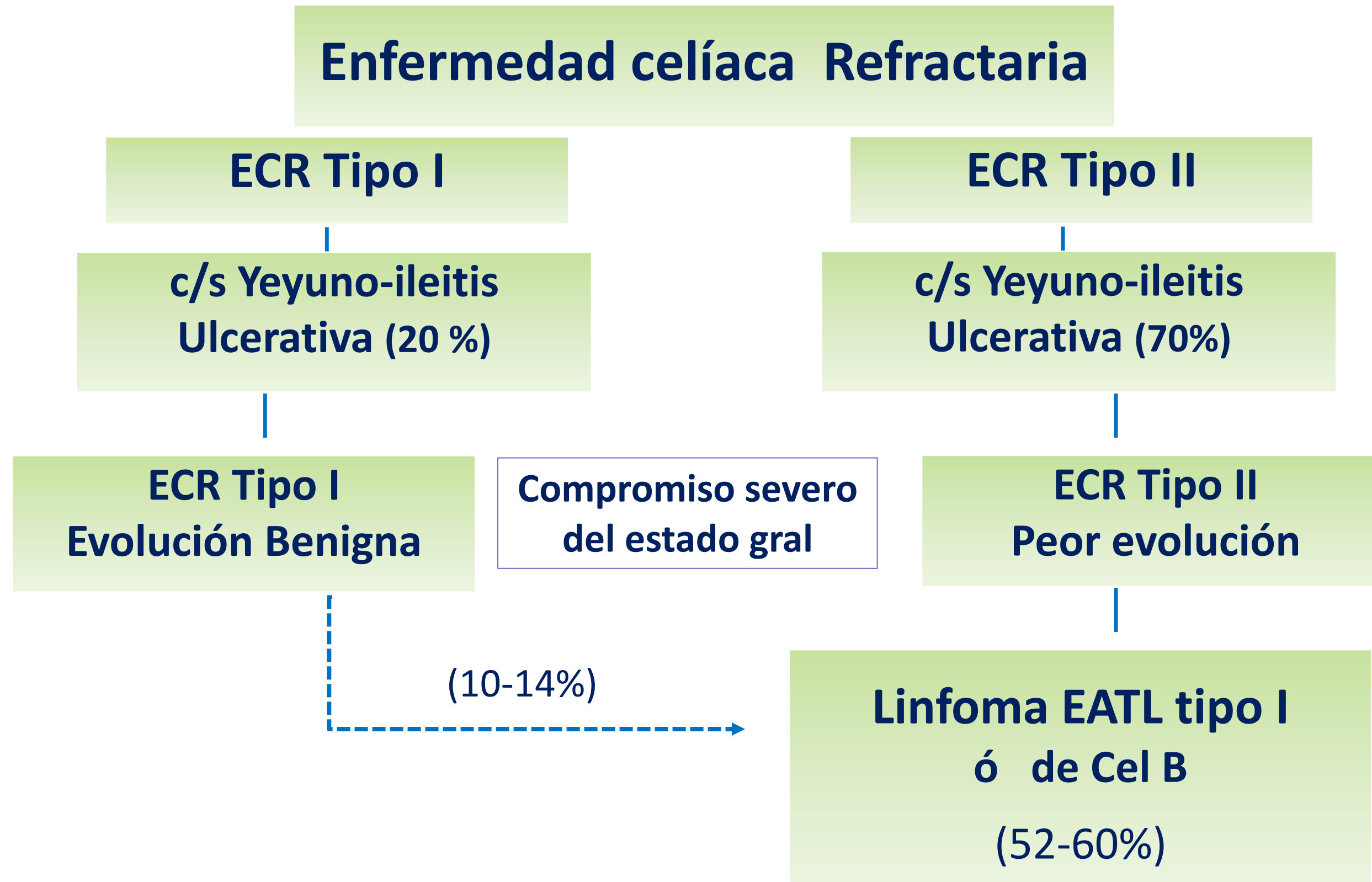
c/s Yeyuno-ileitis
Ulcerativa (70%)

Compromiso severo del estado general



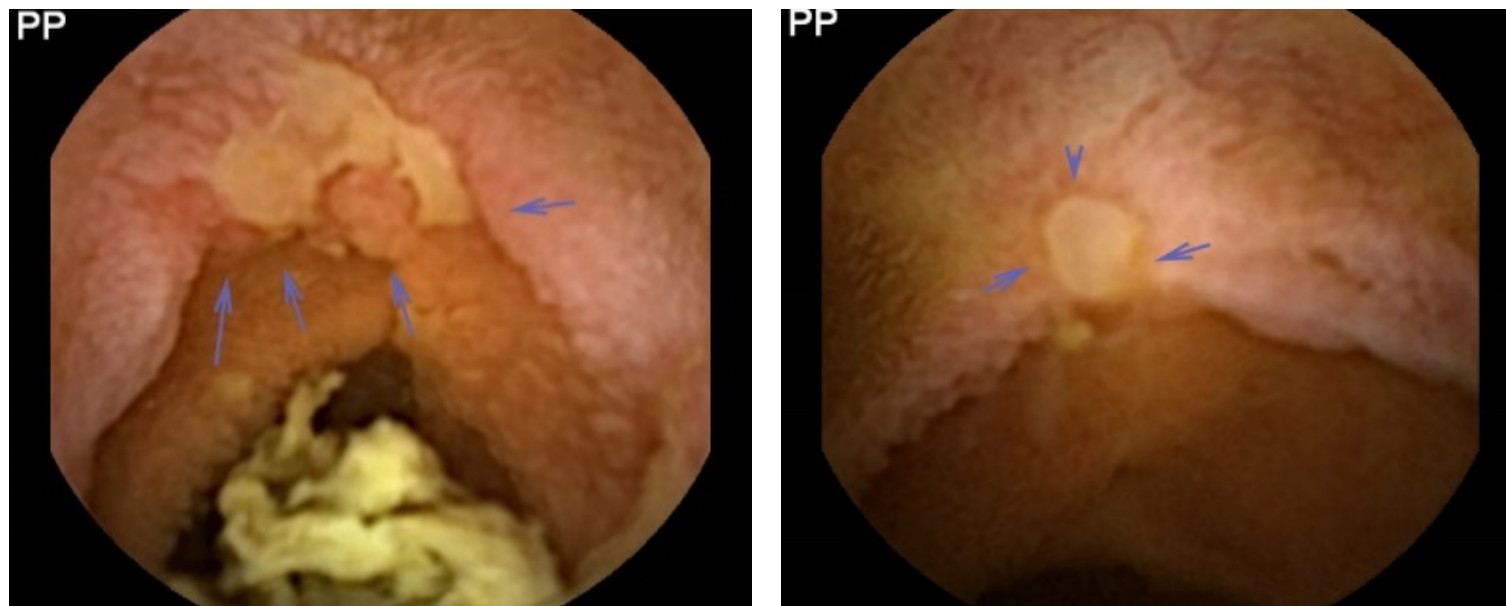
Parámetros basales Total pac : 42	ECR tipo I (X-r) n:15	ECR tipo II (X-r) n:27	p
Hemoglobina (g/dl)	11.1(10.2-12.7)	9.6 (8.6 - 11.6)	NS
Albumina (g/dl)	2.7 (2.2 - 3.8)	2 (1.49 -3.1)	0.02
Clearence de alfa1 antitripsina (ml/d)	68.2 (9.8 - 187)	71.2 (33.2 - 131.6)	NS
BMI (Kg/m²)	17.615 (16.7-19.6)	17.77 (15.66 - 19.6)	NS

Yeyunoileítis ulcerativa 38 (90%)	14 (93.33 %)	24 (88.89 %)	NS
Requirió Internación 27 (64.29 %)	9 (60.00 %)	18 (66.67 %)	NS



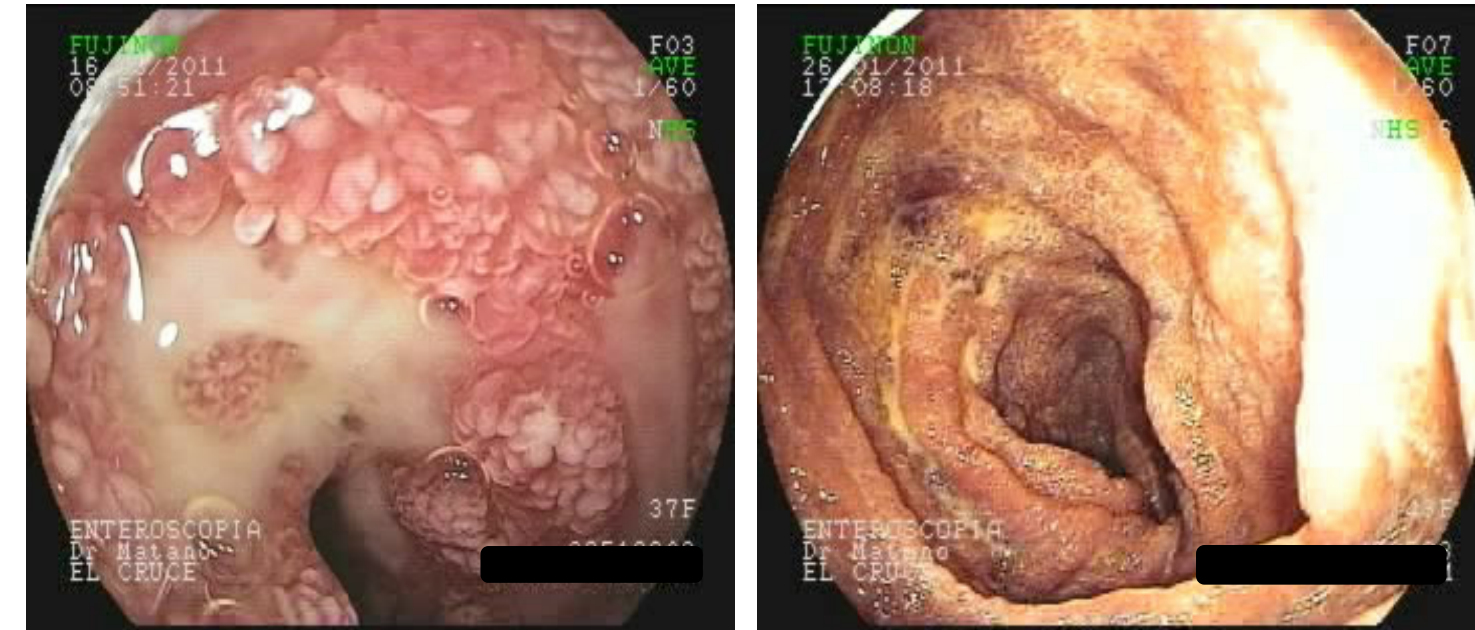
Métodos de diagnóstico en EC Refractaria

Cápsula endoscópica en ECR



Sens 73.8% Perez-Cuadrado-Robles E Dig Endosc. 2018

Enteroscopia doble balón en ECR



La EDB fue de útil diagnóstico final en el 80 %. Hwang et al. DDW 2015

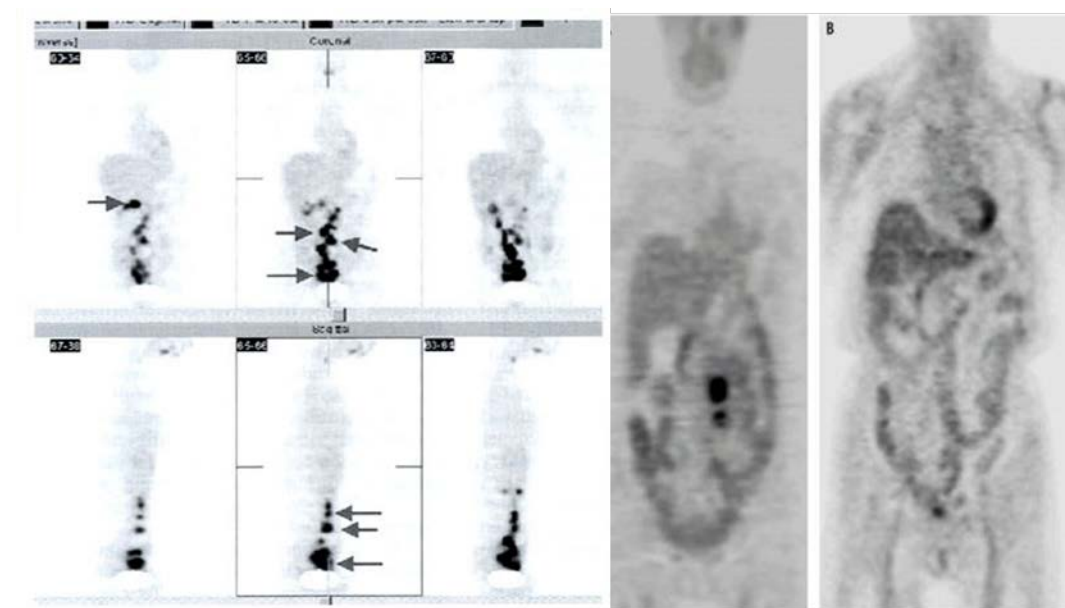
Entero- Resonancia Mag. y Entero-TC



ERM:Sensib (81.5 - 87%) ETC: Sensib (75- 85%)

Radmard, et al J. MAGN. RESON. IMAGING 2017

PET: TC con emisión de positrones (¹⁸F-FDG-PET)

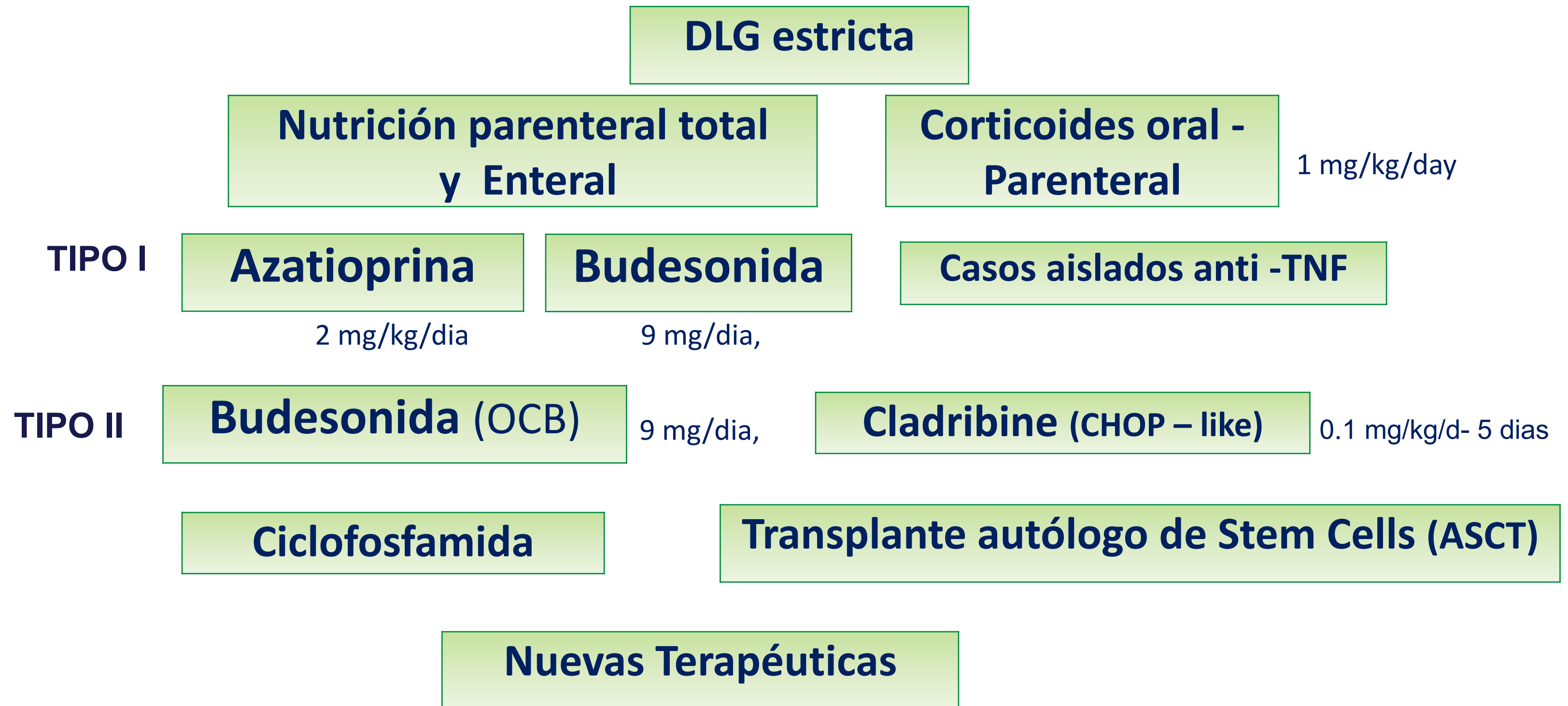


Estadificación y seguimiento de linfomas intestinales y E.C Refractaria

	PET	TAC
Sensibilidad	100 %	87.5 %
Especificidad	90 %	53.3 %

Werbeek Clin Inmunol 2008 Br J Radiol. 2012

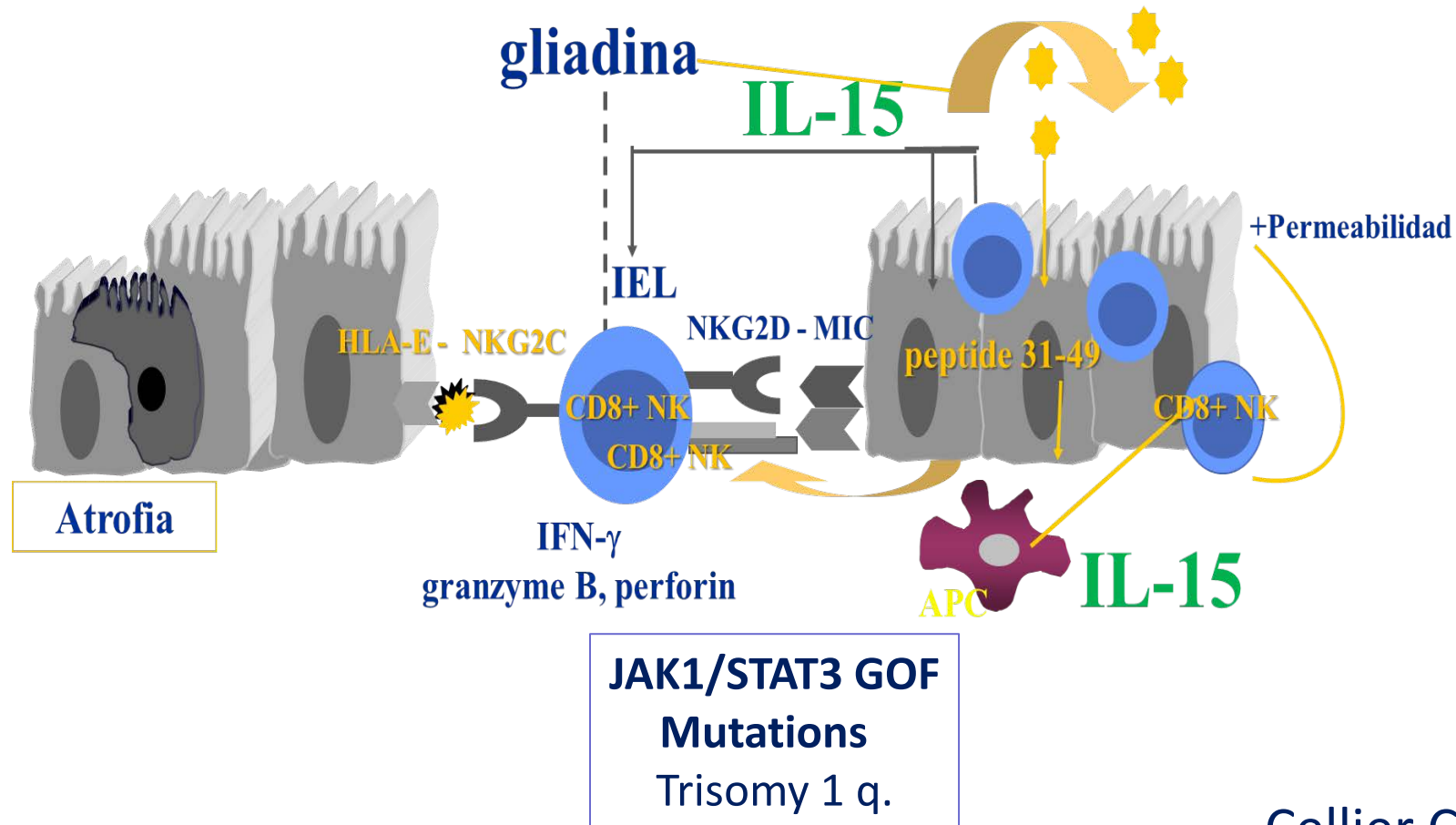
Tratamiento del EC Refractaria



Malamut, Soderquist, Bhagat, Cerf-Bensussan. Gastroenterology 2024;167:132–147

Rubio-Tapia A, et al. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 704–14.

Nuevas Terapéuticas propuestas en ECR



Anticuerpo Monoclonal Anti IL- 15 AMG 714

- Ensayo Fase 2a. EV.
- No mostró Reducción LIEs aberrantes
- Mejoría en la atrofia mucosa (27%)
- Mejoría clínica
- Baja tasa de efectos secundarios

Cellier C, Bouma G, van Gils T, et al.. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 960–70.

Tofacitinib Inhibidor de JAK1/JAK3

Tofacitinib 10 mg 2por día por 12 semanas via oral

Resultados preliminares en 7 pacientes con ECR II

- Remisión clínica
- Mejoría histológica en 3 casos
- no demostró disminución de Lies aberrantes
- Efectos adverso : leucopenia
- Mejoría de YU a 63 semanas

Dieckman et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2024;22:2334–2336

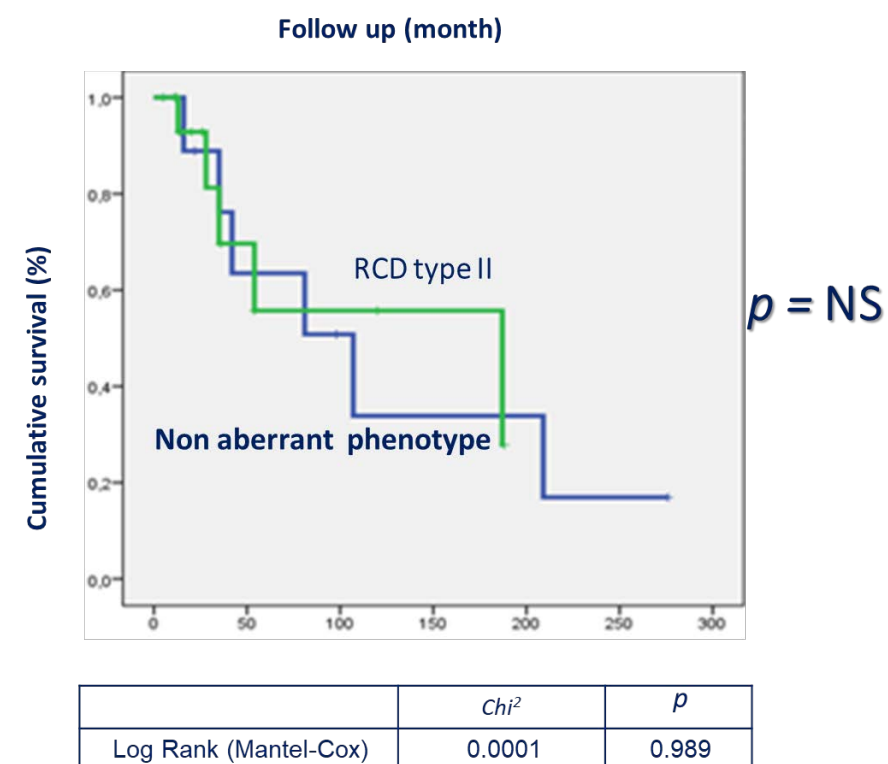
Pronóstico de EC Refractaria

Sobrevida a 5 años:

- EC Refractaria tipo I: 80 - 90 %
- EC Refractaria tipo II: 45 - 50 %

Factores predictores de mal pronóstico:

- Fenotipo de LIES (aberrante)
- > 65 años
- Albúmina < 3.2 g/dl
- Hb < 11 g/dl
- Persistencia de atrofia Marhs IIIc



Recaída clínica

Independientemente del fenotipo
ECR: **31%** . (X 39 meses (24-167)del dig) .

ECR Con YU: **41%**

Causas muerte de EC Refractaria

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Creation of a model to predict survival in patients with refractory coeliac disease using a multinational registry

A. Rubio-Tapia*, G. Malamut†, W. H. M. Verbeek‡, R. L. J. van Wanrooij‡, D. A. Leffler§, S. I. Niveloni¶, C. Argüelles-Grande**, B. D. Lahr*, A. R. Zinsmeister*, J. A. Murray*, C. P. Kelly§, J. C. Bai¶, P. H. Green**, S. Daum††, C. J. J. Mulder‡ & C. Cellier†

Table 2 | Causes of death in patients with refractory coeliac disease

Cause of death	All patients (n = 51)	RCD type 1 (n = 10)	RCD type 2 (n = 41)
Refractory coeliac disease-related mortality			
Intestinal failure (emaciation and/or persistent malabsorption)	7	3	4
Enteropathy-type T-cell lymphoma	18	1	17
Severe infection or sepsis	12	3	9
Refractory coeliac disease-unrelated mortality			
Thrombosis/ischaemia*	6	1	5
Other†	6	1	5
Unknown	2	1	1

* Thrombosis/ischaemia (pro-thrombotic state) has been reported in refractory coeliac disease.

† Other includes giant cell myocarditis, suicide, unexplained progressive encephalitis (n = 3) and gastrointestinal bleeding.

Resumen

E. Celíaca no respondedora

- Persistencia o recurrencia de síntomas y/o atrofia vellos. a pesar de DLG (> 6 -12m)
- Falta de respuesta inicial a la DLG. Recurrencia de síntomas o Lab anormal
- Causa más común: No cumplimiento de DLG
- Serología positiva: evaluar transgresiones a DLG. Indicar "DLG Natural"
- Investigar : SII, Intolerancia Lactosa-fructosa o FODMAPs, Colitis Microscópica, SIBO, IPE. Trastornos del eje cerebro-Intestinal.

E. Celíaca Refractaria

- Infrecuente y grave situación. Falta respuesta clínica e histológica 1año DLG estricta
- Severo estado Gral. SMA y EPP. Tanto Tipo 1 y 2. Requieren Internación en 60%
- ECR Tipo 2. Lies con Patrón aberrante, Complicada con YU y Linfoma EATL.
- Tratamiento. AE, NPT, Esteroides, Budesonida (OCB), Cladribine, Ciclofosfamida o T Stem cell (dudas)
- Nuevas propuestas Anti IL15 y Tofacitinib (Inhibidor JAK1/JAK3) (resultados pobres)
- Sobrevida a 5 años T II: 50%. Causas Mortalidad. Sepsis, EATL, Isquemia.
- Requiere manejo interdisciplinario y nuevos tratamientos más exitosos.



**MUCHAS GRACIAS
POR LA ATENCION !**