

Diagnóstico y tratamiento del esprúe refractario

A. Garrido^a, F.J. Guerrero^b, J.A. Lepe^c, C. Ortega^d y E. Muñoz^a

^aUnidad de Digestivo. Servicios de ^bMedicina Interna. ^cLaboratorio y Análisis Clínico y ^dAnatomía Patológica. Hospital Comarcal de Riotinto. Huelva. España.

RESUMEN

La enfermedad celíaca es una enteropatía inducida por la ingesta de gluten, caracterizada por atrofia vellositaria que revierte tras la retirada del mismo. Un reducido porcentaje de estos pacientes no responden a la dieta exenta de gluten, o bien, tras un período de remisión, sufren una recaída a pesar de cumplir correctamente el tratamiento: es el denominado esprúe no clasificado o esprúe refractario (ER).

El pronóstico del ER es grave: los enfermos pueden fallecer a causa de malabsorción grave o desarrollo de linfoma T asociado a enteropatía (LTAE).

Presentamos el caso de una mujer de 72 años de edad, diagnosticada de ER, que respondió bien al tratamiento con esteroides y dieta exenta de gluten.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF REFRACTORY SPRUE

Celiac disease is a gluten-sensitive enteropathy characterized by villous atrophy that is reversed by gluten withdrawal. A minority of these patients is resistant to a gluten-free diet or, after a period of remission, they experience relapse despite continued adherence to treatment, which is called unclassified sprue or refractory sprue.

The prognosis of refractory sprue may be poor: patients may die of severe malabsorption or from the development of an enteropathy-associated T-cell lymphoma.

We report a 72-year-old-woman with a diagnosis of refractory sprue who responded well to treatment with corticosteroids and a gluten-free diet.

La enfermedad celíaca (enteropatía sensible al gluten) es mucho más común de lo que se creía, con una prevalencia aproximada del 0,05-0,3% de la población general¹,

Correspondencia: Dr. A. Garrido Serrano.
 Almajarra, 1, Blq. 7, 1.^o B. Urbanización Jardines de Santa Eufemia.
 Tomares. 41940 Sevilla. España.
 Correo electrónico: agarridos@interc.org

Recibido el 13-5-2002; aceptado para su publicación el 19-7-2002.

siendo muchos casos silentes o paucisintomáticos. En el paciente adulto, menos de la mitad de los casos refieren diarrea como síntoma de presentación de la enfermedad, debiendo sospecharla en caso de anemia ferropénica, síntomas neurológicos (ataxia, epilepsia), osteoporosis y artralgias, infertilidad, dermatitis herpetiforme y anomalías de la bioquímica hepática². Las características histológicas de la enfermedad incluyen atrofia vellositaria total o subtotal asociada con aumento en el número de linfocitos intraepiteliales, normalizándose una vez retirado el gluten de la dieta del paciente³. Los anticuerpos circulantes más sensibles y específicos para el diagnóstico de celiaquía son antiendomisio y antitransglutaminasa de la clase IgA^{2,4}. El tratamiento de la EC requiere una dieta sin gluten de por vida, aunque el cumplimiento de la misma constituye un reto difícil para estos pacientes.

Sin embargo, las anormalidades clínicas e histológicas persisten o recidivan en un reducido subgrupo de pacientes, a pesar de un cumplimiento estricto de la dieta. Es el denominado esprúe no clasificado o ER⁵. El pronóstico de esta entidad es malo pues, bien a través de malabsorción progresiva o desarrollo de linfoma⁶, a menudo culmina en la muerte del paciente. Las opciones terapéuticas incluyen soporte nutricional, esteroides y fármacos inmunodepresores⁷, pero el porcentaje de respuesta es variable. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de ER tras 9 años de evolución favorable de su EC, pero que respondió bien desde el punto de vista clínico al tratamiento con corticoides y mantenimiento de la dieta sin gluten.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 72 años de edad sin antecedentes personales de interés y con un familiar de segundo grado diagnosticado de EC. Acudió por primera vez a la consulta de digestivo en 1990 por un cuadro de larga evolución de hasta 3-4 deposiciones diarias, de consistencia blanda y sin productos patológicos, a veces espumosas, sin acompañarse de dolor abdominal, pérdida de peso ni otros problemas. La exploración física completa por aparatos fue normal. Aportaba una analítica básica y un enema opaco realizados previamente, con resultados normales. Los exámenes complementarios revelaron: un hemograma con recuento diferencial, VSG, estudio de coagulación, glucemia, urea, creatinina, Na, K, calcio, bioquímica hepática, triglicéridos, colesterol, ácido úrico, hormonas tiroideas, proteinograma y estudio de inmunoglobulinas séricas dentro de

la normalidad. Se realizaron 3 coprocultivos y parásitos en heces que resultaron negativos. La grasa en heces de 24 h ($VN < 7$ g) fue de 3,30 g para un peso total de 114,5 g. El test de la D-xilosa en orina ($VN = 5-7$ g de xilosa en la orina de 5 h tras administrar 25 g vía oral) fue patológico por eliminación inferior al 11% (2,66 g en 5 h para una diuresis de 1.750 ml). En el tránsito intestinal se apreció una ligera dilatación de asas de intestino delgado, con dilución del contraste y fragmentación de la columna de bario. La endoscopia oral fue normal. Se tomaron biopsias de duodeno distal, que pusieron de manifiesto atrofia vellositaria e hiperplasia críptica. Se estableció el diagnóstico de EC, prescribiéndose dieta exenta de gluten. El diagnóstico se confirmó 6 meses después, tras una revisión en la que la paciente se encontraba asintomática y con un correcto cumplimiento del tratamiento, realizándose nuevamente test de D-xilosa y biopsias duodenales, que resultaron completamente normales.

La paciente permaneció perfectamente compensada durante 9 años, cuando comenzó a presentar nuevamente hasta 5-6 deposiciones diarias, con pérdida de peso y decaimiento general; cumplía correctamente la dieta exenta de gluten. La exploración física revelaba una paciente delgada, con el abdomen algo distendido y timpanizado, sin otros hallazgos de interés. Se realizó una nueva analítica completa en la que sólo se halló una VSG de 47 mm/h como anormalidad. Los anticuerpos antigliadina fueron positivos a 1/40, y los antirreticulina y antiendomisio negativos. La grasa en las heces de 24 h fue de 15,85 g para un peso total de 468,6 g. El enema opaco fue normal. En el tránsito intestinal se apreció dilatación de asas, dilución del contraste y engrosamiento de pliegues. La TAC abdominal fue normal, así como la endoscopia oral. Se tomaron biopsias duodenales que pusieron de manifiesto atrofia vellositaria con hiperplasia críptica (fig. 1), aumento del infiltrado inflamatorio crónico y estudio inmunohistoquímico positivo para los receptores CD3 y CD8. Se estableció el diagnóstico de ER, pautándose prednisona a dosis de 1,5 mg/kg de peso y continuando la dieta sin gluten, con mejoría notable del estado clínico, con sólo 1-2 deposiciones diarias y ganancia ponderal. En la actualidad se ha ido reduciendo la dosis de prednisona y sólo toma 5 mg a días alternos, junto con suplementos de calcio y vitamina D, siendo la última determinación de grasa en heces de 24 h de 7,3 g. En cambio, la última biopsia duodenal, realizada año y medio tras la instauración del tratamiento esteroideo, sigue revelando cierto grado de atrofia vellositaria.

DISCUSIÓN

El esprúe refractario (ER) del adulto no está completamente bien definido. Es una entidad poco frecuente, cuyo diagnóstico se realiza tras excluir cualquier enfermedad que produzca atrofia vellositaria, simulando EC, o bien tras el fracaso inicial o posterior para mantener normal la arquitectura vellositaria intestinal en un paciente diagnosticado de celiaquía.

Por tanto, en primer lugar, aunque en nuestro medio la causa más frecuente de atrofia vellositaria es la EC⁸, se deben descartar otras entidades, como enfermedad de cadenas pesadas alfa, entidades inflamatorias o infecciosas, enfermedad autoinmune, atrofia vellositaria ileal primitiva, etc. En segundo lugar, y puesto que el diagnóstico de EC se basa en la respuesta del intestino delgado a la restricción del gluten de la dieta, resulta paradójico emplear el término de ER en pacientes que no normalizan la histología de intestino delgado. Así, Biaggi y Corazza⁹ proponen definir como ER aquellos casos en los que se ha constatado una sensibilidad al gluten, una vez excluido el esprúe colágeno, la yeunoileítis ulcerativa y el linfoma, como el caso de nuestra paciente; para enfermos en los que no se ha demostrado sensibilidad al gluten se propone el término de esprúe refractario no celíaco, el cual no parece estar relacionado con la celiaquía, pudiendo tratarse de una entidad independiente o bien de un punto común final de diferentes enteropatías.

En enfermos diagnosticados de EC que no responden a la dieta sin gluten o recidivan tras una respuesta inicial, debe sospecharse la existencia de neoplasia gastrointestinal,

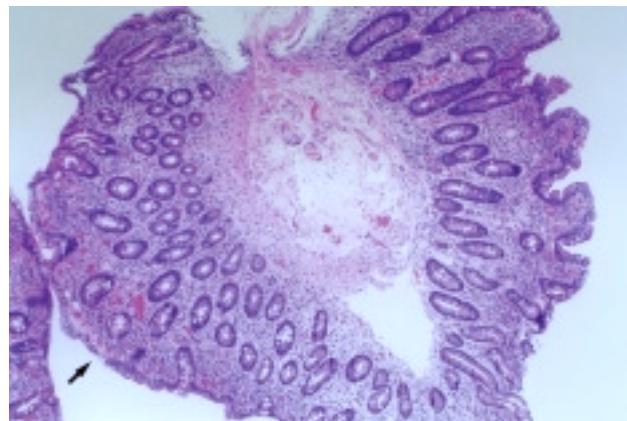


Fig. 1. Atrofia vellositaria difusa, subtotal en el margen inferior (flecha), con hiperplasia críptica (HE, $\times 20$).

siendo la más frecuente el denominado linfoma T asociado a enteropatía (LTAE)¹⁰. El diagnóstico de LTAE se establece mediante la determinación del fenotipo de linfocitos intraepiteliales y restructuraciones del gen TCR-gamma; en el ER se produce, de manera inexplicada, una estimulación mantenida de actividad de células T citotóxicas. Por ello, la detección temprana de ER con células T aberrantes es crucial, pues puede preceder al desarrollo de LTAE¹¹, cuyo pronóstico es sombrío. Así, en un reciente estudio multicéntrico¹² se incluyen 21 casos de ER diagnosticados entre 1974 y 1998. En 19 pacientes se realizó estudio inmunohistoquímico en biopsias de intestino delgado, con anticuerpos monoclonales frente a receptores CD3 y CD8 para establecer el fenotipo de linfocitos intraepiteliales: 16 resultaron CD3+/CD8-, de los cuales 3 desarrollaron un LTAE y 8 fallecieron sin respuesta terapéutica. En cambio, los 3 pacientes CD3+/CD8+ evolucionaron favorablemente, con buena respuesta clínica a la instauración de tratamiento esteroideo y dieta sin gluten, como es el caso de nuestra paciente.

Otros grupos comunican resultados similares^{13,14}, concluyendo que el estudio del fenotipo de linfocitos intraepiteliales constituye un factor pronóstico determinante en pacientes con ER, y que la expansión clonal aberrante (CD3+/CD8-) de linfocitos intraepiteliales podría ser el paso previo o nexo de unión entre EC y LTAE, proponiendo el término de linfoma críptico de células T para este estadio intermedio¹²; incluso Mulder et al¹¹ sugieren tratamiento con esteroides y azatioprina en casos de ER sin linfocitos T aberrantes en la mucosa, mientras que en presencia de los mismos recomiendan tratamiento con quimioterapia de entrada.

Por tanto, esta determinación constituye un elemento fundamental en la práctica clínica para el manejo y pronóstico de pacientes con diagnóstico o sospecha de ER.

El ER constituye un difícil reto terapéutico ya que, como hemos comentado, se desconoce la verdadera naturaleza de esta entidad. Inicialmente se debe asegurar el cumplimiento correcto de la dieta sin gluten e instaurar tratamiento esteroideo⁵, aunque el grado de respuesta es varia-

ble, con mala evolución en muchas ocasiones, no sólo por el desarrollo de linfoma, sino a través de las consecuencias derivadas del síndrome de malabsorción. Así, es necesario mantener un adecuado aporte energético, por lo que la nutrición se convierte en el pilar básico del tratamiento de estos pacientes, habiéndose incluso descrito remisiones clínicas y mejoría histológica tras el empleo de dietas elementales¹⁵.

En los pacientes no respondedores a corticoides o bien en aquellos en los que no se pueda reducir la dosis de los mismos se han empleado fármacos inmunodepresores⁷: la azatioprina¹⁶ ha demostrado ser eficaz, tanto para mantener la remisión histológica como para conseguir reducir la dosis de esteroides. La ciclosporina, en un estudio piloto¹⁷, administrada por vía oral durante 2 meses y alcanzando concentraciones séricas entre 100-200 ng/ml, consiguió respuesta clínica e histológica en el 61% de pacientes con ER, por lo que también constituye una opción terapéutica en esta entidad.

De forma puntual se han comunicado otros tratamientos, como infliximab¹⁸ o interleucina-10 recombinante humana¹⁹, esta última con malos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Logan RFA. Descriptive epidemiology of celiac disease. En: Branski D, Rozen P, Hagnoff MF, editores. *Gluten-sensitive enteropathy*. Basel: Karger, 1992;p.1-14.
2. Cellier C, Grosdidier E. Adult celiac disease. *Rev Prat* 2001;51: 959-63.
3. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991;325:1709-15.
4. Lerner A, Kumar V, Jancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, anti-tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994;95:78-81.
5. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology* 2000;119:243-51.
6. Mulder CJ, Wahab PJ, Moshaver B, Meijer JW. Refractory coeliac disease: a window between coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma. *Scand J Gastroenterol* 2000; 232:32-7.
7. Rolny P, Sijurjonsdottir HA, Remotti H, Nilsson LA, Ascher H, Tlaskanova-Hogenova H, et al. Role of immunosuppressive therapy in refractory sprue-like disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:219-25.
8. Patey-Mariaud N, Verkarre V, Cellier C, Cerf-Bensussan J, Brousse N. Etiological diagnosis of villous atrophy. *Am J Pathol* 2001;21:319-33.
9. Biagi F, Corazza GR. Defining gluten refractory enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:561-5.
10. Tan AC, Van Krieken JH, Mackenzie MA, Naber TH. Patient with refractory celiac disease and secondary lymphoma. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1651-5.
11. Mulder CJ, Wahab PJ, Moshaver B, Meijer JW. Refractory coeliac disease: a window between coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma. *Scand J Gastroenterol* 2000; 232:32-7.
12. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri E, et al. Refractory sprue, coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *French Coeliac Disease Study Group*. *Lancet* 2000;356:178-9.
13. 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.
14. Daum S, Weiss D, Hummel M, Ullrich R, Heise W, Stein H, et al. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferation in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease and refractory sprue. *Gut* 2001;49:804-12.
15. Mandal A, Mayberry J. Elemental diet in the treatment of refractory coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;1: 79-80.
16. Vaidy A, Bolanos J, Berkelhammer C. Azathioprine in refractory sprue. *Am J Gastroenterol* 1999;7:1967-9.
17. Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Vil JJ, Mulder CJ. Cyclosporin in the treatment of adults with refractory coeliac disease: an open pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:767-74.
18. Gillet HR, Amott ID, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M, et al. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122:800-5.
19. Mulder CJ, Wahab PJ, Meijer JW, Metselaar E. A pilot study of recombinant human interleukin-10 in adults with refractory coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1183-8.