

Enfermedad celíaca refractaria tipo 1: reporte de dos casos con diferentes enfoques terapéuticos

Type 1 Refractory Celiac Disease: Report of Two Cases with Different Therapeutic Approaches

Lorete María da Silva-Kotze,¹ Luis Roberto Kotze,² César Lazzarotto,³ Luana Fanho-Souto,⁴ Emanueli Taine-Schadeck,⁵ Renato Nisihara.^{6*}

ACCESO ABIERTO

Citación:

da Silva-Kotze LM, Kotze LR, Lazzarotto C, Fanho-Souto L, Taine-Schadeck E, Nisihara R. Enfermedad celíaca refractaria tipo 1: reporte de dos casos con diferentes enfoques terapéuticos. Revista. colomb. Gastroenterol. 2025;40(3):339-345.
<https://doi.org/10.22516/25007440.1271>

- ¹ Médica, especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, PhD en Gastroenterología Clínica, Universidad Federal de São Paulo. Professora Titular, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná.
² Médico Patólogo, Universidad Federal de Paraná. Curitiba, Brasil.
³ Médico Gastroenterólogo, Unisul Pedra Branca. Florianópolis, Brasil.
⁴ Médica Gastroenteróloga, Clínica Vidar. Blumenau, Brasil.
⁵ Estudiante de Medicina, Facultad Evangélica Mackenzie de Paraná. Curitiba, Brasil.
⁶ PhD en Clínica Médica. Profesor de Medicina, Facultad Evangélica Mackenzie de Paraná. Universidad Federal de Paraná, Mackenzie de Paraná. Curitiba, Brasil.

*Correspondencia: Renato Nisihara.
renatonisihara@gmail.com

Fecha recibido: 12/08/2024
Fecha aceptado: 06/11/2024

Resumen

Antecedentes: la adherencia estricta durante toda la vida a una dieta libre de gluten (DLG) es el tratamiento eficaz para enfermedad celíaca (EC), que conduce a la remisión de síntomas y la curación de la mucosa. La *enfermedad celíaca refractaria* (ECR) se define como la persistencia o recaída de síntomas y daño intestinal en individuos previamente diagnosticados con EC después de al menos 12 meses de cumplimiento riguroso de DLG, que ocurre en una minoría de pacientes con EC. El diagnóstico y diferenciación del tipo de ECR se realiza mediante inmunohistoquímica específica en la biopsia duodenal. **Caso 1:** se trata de un varón de 52 años con diagnóstico previo de EC que presentó síntomas incluso después de 5 años de un estricto cumplimiento de la DLG. El diagnóstico fue de ECR tipo 1 refractaria, tratado con budesonida oral (9 mg/día durante 8 meses), cuando se logró la remisión clínica, y la histopatología de la mucosa duodenal fue normal. **Caso 2:** se trata de una mujer de 62 años con diagnóstico previo de EC y dos años de un estricto cumplimiento de la DLG, que presentó síntomas graves. El diagnóstico fue de ECR tipo 1, tratado con azatioprina en dosis de 2 mg/kg/día durante 24 meses, y se observó la remisión total de los síntomas y la recuperación de la mucosa duodenal. **Conclusiones:** además del cumplimiento estricto de una dieta saludable sin gluten, tanto la budesonida oral como la azatioprina fueron eficaces en el tratamiento de ECR tipo 1, ya que los pacientes lograron y mantuvieron la remisión clínica sin los efectos secundarios de los fármacos. La respuesta histológica, que mostró una normalización completa de la arquitectura de la mucosa duodenal, confirmó el éxito de la terapia.

Palabras clave

Enfermedad celíaca, tratamiento, diagnóstico, dieta sin gluten, budesonida, azatioprina.

Abstract

Background: Lifelong strict adherence to a gluten-free diet (GFD) is the effective treatment for celiac disease (CD), leading to symptom remission and mucosal healing. Refractory celiac disease (RCD) is defined as the persistence or relapse of symptoms and intestinal damage in individuals previously diagnosed with CD after at least 12 months of strict GFD adherence, occurring in a minority of CD patients. Diagnosis and differentiation of RCD type are performed via specific immunohistochemistry on duodenal biopsy. **Case 1:** A 52-year-old male with a prior CD diagnosis presented with persistent symptoms even after five years of strict GFD adherence. He was diagnosed with type 1 refractory RCD and treated with oral budesonide (9 mg/day for 8 months), achieving clinical remission, with normalization of duodenal mucosal histopathology. **Case 2:** A 62-year-old female with a prior CD diagnosis and two years of strict GFD adherence presented with severe symptoms. She was diagnosed with type 1 RCD and treated with azathioprine at 2 mg/kg/day for 24 months, resulting in complete symptom remission and restoration of duodenal mucosal integrity. **Conclusions:** In addition to strict adherence to a healthy gluten-free diet, both oral budesonide and azathioprine were effective in treating type 1 RCD, as patients achieved and maintained clinical remission without drug-related adverse effects. Histological response, demonstrating complete normalization of duodenal mucosal architecture, confirmed the success of therapy.

Keywords

Celiac disease, treatment, diagnosis, gluten-free diet, budesonide, azathioprine.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno permanente mediado por el sistema inmunológico de células T desencadenado y mantenido por la ingestión de gluten presente en el trigo, la cebada y el centeno en individuos genéticamente susceptibles. El cumplimiento estricto de por vida de una dieta sin gluten (DSG) es la piedra angular de un tratamiento eficaz para la EC que conduce a la remisión de los síntomas y la curación de la mucosa en 12 meses⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, en una minoría de pacientes, la recuperación clínica y mucosa completa no ocurre y los síntomas pueden persistir a pesar del cumplimiento estricto de una dieta sin gluten⁽⁴⁾. Aproximadamente el 15% de los pacientes con DSG nunca se recupera⁽⁵⁾. La EC que no responde (NREC), que afecta del 7% al 30% de las personas con EC con DSG, se define como síntomas, signos o anomalías de laboratorio persistentes típicos de la EC a pesar del cumplimiento estricto de una DSG entre 6 y 12 meses^(6,7). Si se sospecha NREC, es obligatoria la confirmación del diagnóstico inicial de EC, así como la ausencia de cualquier consumo intencional o no de gluten, y la reevaluación de la histopatología duodenal^(1,2,6). Al mismo tiempo, es fundamental para el diagnóstico diferencial, con el fin de investigar otras enfermedades que se superponen a la EC y causan síntomas similares^(1-3,7).

La atrofia vellosa persistente sin evidencia de contaminación por gluten puede indicar un subconjunto de pacientes que son sensibles a cantidades muy pequeñas de gluten (hipersensibles). Se considera que los pacientes presentan una baja respuesta cuando la recuperación completa puede ocurrir entre los 18 y 29 meses de dieta sin gluten (DSG). Sin embargo, en casos de curación lenta, se debe investigar la enfermedad celíaca refractaria (ECR)⁽¹⁻⁷⁾. Esta se define como la persistencia o recaída de los síntomas y el daño intestinal en personas previamente diagnosticadas con enfermedad celíaca, después de al menos 12 meses de cumplimiento estricto de la DSG⁽⁶⁾. La ECR se clasifica en dos tipos según sus características moleculares e inmunofenotípicas^(8,9). Se recomienda utilizar la citometría de flujo en el diagnóstico diferencial entre las dos formas de ECR1 y ECR2. Para ello, el conjunto de biopsias debe conservarse en solución salina y no en formalina^(8,9). En la ECR tipo 1 (ECR1), los linfocitos intraepiteliales (LIE) son expansiones policlonales de células T con un fenotipo normal (CD3+ y CD8+ en superficie)^(8,9). En estos casos, se pueden prescribir esteroides, preferentemente budesonida, y fármacos inmunosupresores como la azatioprina (AZA)⁽¹⁰⁾. La ECR tipo 2 (ECR2), por su parte, se caracteriza por expansiones clonales de LIE con un fenotipo aberrante (CD3- en superficie, CD3+ citoplásмico y CD8-), lo que se asocia con mayor morbilidad⁽⁸⁾. El tratamiento

puede incluir esteroides como la budesonida, y la prednisona es una alternativa si no se dispone de budesonida; sin embargo, los inmunosupresores no están indicados en estos casos⁽¹⁰⁾.

Por tanto, definir el tipo de ECR es crucial en la práctica clínica para planificar el tratamiento adecuado y considerar el pronóstico^(2,6,8,11). En Brasil, hay solo un reporte de caso de tipo ECR2⁽¹²⁾.

Aquí se reportan dos casos de ECR1 que muestran los hallazgos clínicos y de laboratorio y el plan de tratamiento de los pacientes.

MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del protocolo 4770592. Se trata de un estudio retrospectivo realizado mediante un levantamiento de historias clínicas. El mismo médico atendió a los pacientes en un consultorio médico privado en la ciudad de Curitiba, Brasil, y el mismo patólogo evaluó las biopsias.

Se investigaron los síntomas extradigestivos y gastrointestinales en el momento del diagnóstico de ECR a partir de las transcripciones de los informes subjetivos de los pacientes. Se requirieron pruebas de laboratorio de rutina para determinar el estado nutricional de los pacientes y diagnosticar trastornos que podrían superponerse a la EC. Se midieron los niveles séricos de inmunoglobulina A (IgA) y de IgA antitransglutaminasa (anti-tTG) para evaluar el cumplimiento de una DSG.

A todos los pacientes se les realizó una endoscopia digestiva alta. Las biopsias duodenales se realizaron de acuerdo con las siguientes recomendaciones: 1 o 2 fragmentos de bulbo (en las posiciones de las 9 y 12 horas) y de 4 a 5 muestras de del duodeno^(1,13). Las muestras se fijaron en formalina al 10% para estandarizar el examen histológico. La EC se clasificó mediante el puntaje de Marsh-Oberhuber^(14,15). Además, ante la sospecha clínica de ECR, se realizó un método de inmunohistoquímica con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD8 en cortes de parafina^(9,16). Se requirió una colonoscopia para el diagnóstico, exclusión de colitis microscópica⁽¹⁷⁾ y neoplasias malignas^(18,19). Se requirieron exámenes de imágenes para permitir la detección temprana de lesiones pequeñas y EATL (linfoma de células T asociado a enteropatía). Se utilizó DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual) para evaluar la enfermedad ósea.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Se trata de un varón de 52 años, caucásico, con diagnóstico previo de EC que presentaba síntomas incluso después de 5

años de estricto cumplimiento de la DSG. Presentó astenia, pérdida de peso, diarrea, aftas y reflujo gastroesofágico. Los resultados de laboratorio mostraron una disminución en el nivel sérico de vitamina D y elastasa fecal. Sin embargo, las concentraciones séricas negativas de anti-tTG IgA, hierro, vitamina B₁₂ y albúmina fueron normales. El paciente refirió un diagnóstico previo de intolerancia a la lactosa. También se diagnosticó insuficiencia pancreática exocrina. Estaba en tratamiento por osteoporosis. La colonoscopia mostró un pólipos detectado en el colon sigmoide y la histopatología indicó un adenoma tubular sin displasia.

Caso clínico 2

Se presenta el caso de una mujer de 62 años, caucásica, con diagnóstico previo de EC y dos años de estricta adherencia a DSG con síntomas graves. Presentó conciencia, pérdida de peso, diarrea, aftas, reflujo gastroesofágico, dolor epigástrico, náuseas y flatulencias. Los resultados de laboratorio mostraron una disminución de los niveles séricos de hierro, vitamina B₁₂ y vitamina D. Además, se encontró IgA anti-tTG negativa y albúmina sérica normal. La paciente refirió un diagnóstico previo de intolerancia a la lactosa, asma, hipotroidismo y ablación de tumor de mama varios años antes del diagnóstico de EC. Se diagnosticó insuficiencia pancreática exocrina. También estaba en tratamiento por osteoporosis. Los resultados de la colonoscopia fueron normales.

Las pruebas de imagen (tomografía axial computarizada [TAC] o resonancia magnética [RM]) no mostraron alteraciones en ambos casos. La DEXA confirmó osteoporosis en ambos pacientes.

La **Tabla 1** muestra los hallazgos histopatológicos de la mucosa duodenal antes y después del tratamiento.

Tabla 1. Hallazgos histopatológicos de la mucosa duodenal antes y después del tratamiento

Examen	Caso 1	Caso 2
Biopsia al diagnóstico de EC*	Marsh III-C	Marsh III-C
Tiempo de tratamiento de DSG	5 años	2 años
Biopsia al diagnóstico de ECR	Marsh III-A	Marsh III-B
Inmunohistoquímica	ECR1	ECR1
Tratamiento (periodo)	Budesonida (8 meses)	Azatioprina (24 meses)
Biopsia después del tratamiento	Marsh 0	Marsh 0
Inmunohistoquímica	Normal	Normal

*Clasificación de Marsh-Oberhuber. DSG: dieta sin gluten; EC: enfermedad celiaca; ECR1: enfermedad celiaca refractaria tipo 1. Tabla elaborada por los autores.

En el caso 1, la budesonida oral se administró en una dosis de 9 mg/día, dividida en tres dosis de 3 mg cada una, según los hallazgos de Mukewar y colaboradores⁽²⁰⁾. La razón de este enfoque es que la budesonida oral probablemente proporcionará una prescripción adecuada. En esta forma de administración, la budesonida se distribuye de manera uniforme por todo el intestino delgado. La budesonida está disponible en forma de cápsulas de gelatina dura de 3 mg que contienen el medicamento recetado. El fármaco activo está contenido en un polímero de etilcelulosa insoluble, que proporciona una liberación de budesonida dependiente del tiempo. Se plantea la hipótesis de que abrir la cápsula de gelatina y triturar el fármaco en los dientes iniciará la liberación de budesonida de la matriz polimérica de etilcelulosa, lo que dará como resultado una acción más inmediata en el intestino delgado proximal⁽²¹⁾. Dicho esquema se utilizó durante 8 meses, cuando se logró la remisión clínica y la histopatología de la mucosa duodenal mostró normalidad (**Figura 1**). El paciente no refirió efectos secundarios.

Para el segundo caso, como la paciente había usado previamente prednisona para el asma, se inició azatioprina en una dosis de 2 mg/kg/día. Esta mejora el efecto de los esteroides y permite dosis más bajas. Goerres y colaboradores⁽¹⁰⁾ utilizaron azatioprina para tratar pacientes con ECR1, comenzando con una terapia de inducción con prednisona. El beneficio podría resultar del efecto terapéutico de ambos agentes y evitar los efectos secundarios de la prednisona, mediante el efecto ahorrador de corticoides de la azatioprina⁽¹⁰⁾. Aún no se ha establecido la duración total del tratamiento para la azatioprina, aunque Goerres y colaboradores recomendaron un año⁽¹⁰⁾. Iqbal y colaboradores⁽²³⁾ informaron un caso en el que se utilizó azatioprina durante siete años. Se suspendió el uso de azatioprina a los 24 meses debido a que la paciente no presentó síntomas y recuperó el peso que tenía antes del diagnóstico de EC. Sus pruebas de laboratorio fueron normales y la mucosa duodenal volvió a Marsh-0 (**Figura 2**). El paciente no refirió efectos secundarios.

DISCUSIÓN

Es extremadamente importante alertar a los médicos tratantes que el diagnóstico diferencial entre NREC y ECR es crucial en aquellos pacientes que cumplen con la DSG y mantienen los síntomas. La ECR generalmente ocurre después de los 50 años⁽⁶⁾, como también se encontró en nuestros pacientes. La ECR puede clasificarse clínicamente como primaria (pacientes que no tuvieron mejoría clínica/histopatológica desde el momento en que comenzó una DSG) o secundaria (pacientes que experimentaron un empeoramiento clínico repentino después de muchos años de una muy buena respuesta a una DSG)⁽⁸⁾. Los casos descritos en este informe se incluyen en este último grupo.

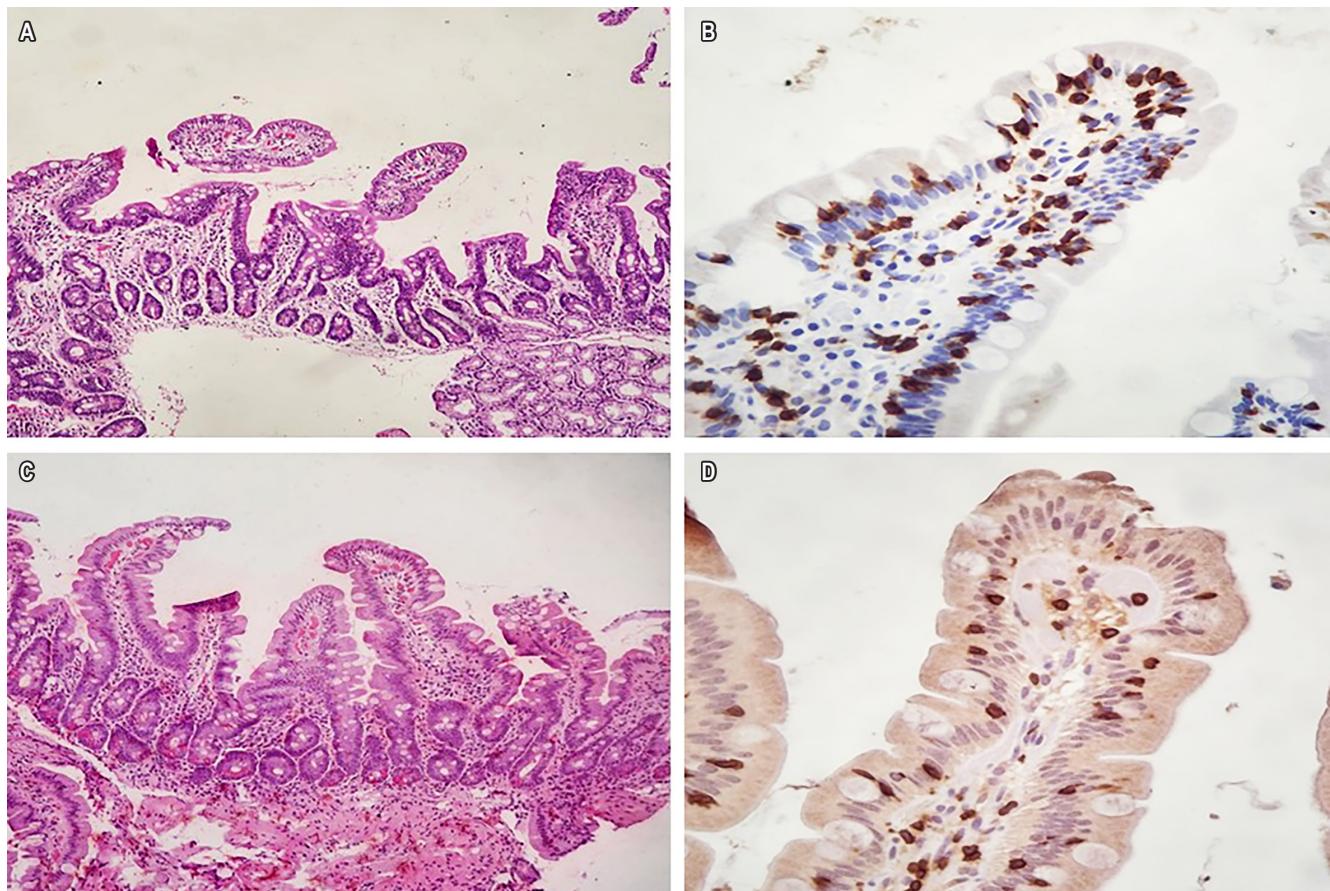


Figura 1. Histopatología de la mucosa duodenal. **A.** Biopsia duodenal antes del tratamiento; hematoxilina-eosina que muestra Marsh 3-A (100X). **B.** Inmunohistoquímica antes del tratamiento que muestra una alta cantidad de IEL: CD8 >50% de los IEL, compatible con ECR tipo 1 (400X). **C.** Biopsia duodenal después del tratamiento; hematoxilina-eosina que muestra Marsh 0 (100X). **D.** Inmunohistoquímica después del tratamiento que muestra un recuento de CD8 normal (400X). Imágenes propiedad de los autores.

Antes de etiquetar a un paciente como ECR, es obligatorio confirmar si el diagnóstico inicial de EC fue correcto^(2,6). En nuestros casos, se solicitó una reevaluación de la histopatología duodenal y se confirmó la EC. La clasificación de la ECR en tipo 1 o 2 es crucial para el tratamiento y el pronóstico^(8,11). Aunque el análisis citométrico de IEL con un fenotípico aberrante se considera el parámetro de referencia, el diagnóstico de ECR puede confirmarse mediante inmunohistoquímica^(9,16), como se realizó en nuestros estudios de caso.

Cuando la EC se confirmó después de un estricto cumplimiento de una DSG durante al menos 12 meses, el nivel serológico de anti-tTG IgA puede ser negativo o positivo en niveles bajos⁽⁶⁾. En nuestros pacientes, los niveles de anti-tTG IgA fueron negativos, lo que sugiere una fuerte adherencia a una DSG, según lo referido por los pacientes.

Las deficiencias de macro- y micronutrientes son comunes en la EC en el momento del diagnóstico y durante el

tratamiento. En nuestros pacientes se detectaron déficits de hierro, vitamina B₁₂ y vitamina D. La DSG combinada con apoyo dietético, así como el reposicionamiento de las deficiencias minerales/vitamínicas detectadas y el tratamiento de las comorbilidades dieron como resultado una mejoría del cuadro clínico.

En los casos presentados, el diagnóstico de NREC se sospechó en la primera cita considerando la presentación clínica después de 5 años (caso 1) y 24 meses (caso 2) de estricto cumplimiento de la DSG con histología duodenal que muestra Marsh III-C. Se descartaron los trastornos que potencialmente se superponen a la EC. Dado que los individuos con DSG que tienen síntomas persistentes tienen una tasa significativamente mayor de insuficiencia pancreática exocrina (28,4%)⁽²⁴⁾, se determinaron los niveles de elastasa pancreática. Ambos pacientes tenían niveles más bajos y se reemplazaron las enzimas pancreáticas.

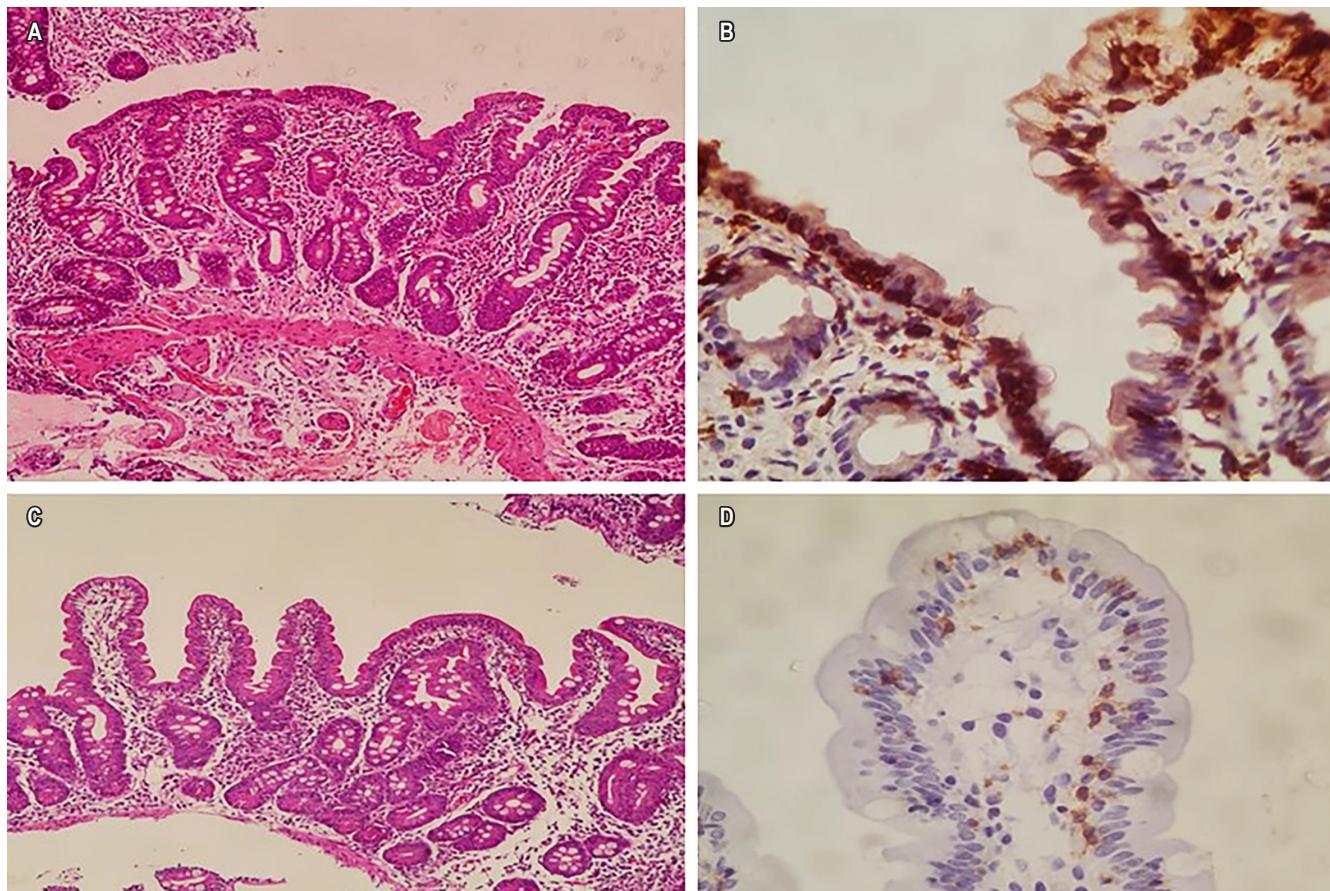


Figura 2. Histología de la mucosa duodenal. **A.** Biopsia duodenal antes del tratamiento; hematoxilina-eosina que muestra Marsh 3-B (100X). **B.** Inmunohistoquímica antes del tratamiento que muestra una alta cantidad de IEL: CD8 >50% de los IEL, compatible con ECR1 (400X). **C.** Biopsia duodenal después tratamiento; hematoxilina-eosina que muestra Marsh 0 (100X). **D.** Inmunohistoquímica después tratamiento que muestra un recuento de CD8 normal (400X). Imágenes propiedad de los autores.

La solicitud de inmunohistoquímica en la biopsia duodenal es fundamental para diferenciar entre los tipos 1 y 2 de ECR, y este resultado es crucial para definir el tratamiento y pronóstico. El tratamiento de la ECR implica un seguimiento estrecho de la DSG, soporte nutricional agresivo y supresión inmune para reducir la inflamación en el intestino delgado⁽²⁵⁾. En cuanto a los medicamentos recetados, se recomienda la budesonida oral como primera línea de tratamiento, seguida de la azatioprina⁽¹⁰⁾. Raiteri y colaboradores⁽²⁶⁾ informaron un nivel relativamente alto de acuerdo entre las guías de diferentes sociedades científicas para tratar la ECR.

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, la ECR1 tiene una respuesta positiva y excelente a los esteroides y fárma-

cos inmunosupresores, como se muestra en nuestros casos, y una muy buena evolución en la supervivencia a 5 años, que oscila entre el 80% y el 96%, lo esperado para nuestros pacientes^(2,6,11). Ambos pacientes continúan en seguimiento.

CONCLUSIÓN

Además del estricto cumplimiento de una DSG, tanto la budesonida oral como la azatioprina fueron eficaces en el tratamiento de la ECR1, ya que los pacientes lograron y mantuvieron la remisión clínica sin los efectos secundarios de los fármacos. La respuesta histológica, que mostró una normalización completa de la arquitectura de la mucosa duodenal, confirmó el éxito de la terapia.

REFERENCIAS

1. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESSCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583-613.
<https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
2. Green PHR, Paski S, Ko CW, Rubio-Tapia A. AGA Clinical Practice Update on Management of Refractory Celiac Disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022;163(5):1461-1469.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.07.086>
3. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(1):59-76.
<https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000002075>
4. Tye-Din JA. Review article: Follow-up of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56 Suppl 1(Suppl 1):S49-S63.
<https://doi.org/10.1111/apt.16847>
5. Silvester JA, Therrien A, Kelly CP. Celiac Disease: Fallacies and Facts. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1148-1155.
<https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000001218>
6. Volta U, Caio G, De Giorgio R. Mistakes in refractory coeliac disease and how to avoid them. *UEG Education.* 2019;19:15-18.
7. Penny HA, Baggus EMR, Rej A, Snowden JA, Sanders DS. Non-Responsive Coeliac Disease: A Comprehensive Review from the NHS England National Centre for Refractory Coeliac Disease. *Nutrients.* 2020;12(1):216.
<https://doi.org/10.3390/nu12010216>
8. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut.* 2010;59(4):547-57.
<https://doi.org/10.1136/gut.2009.195131>
9. van Wanrooij RL, Müller DM, Neefjes-Borst EA, Meijer J, Koudstaal LG, Heideman DA, et al. Optimal strategies to identify aberrant intra-epithelial lymphocytes in refractory coeliac disease. *J Clin Immunol.* 2014;34(7):828-35.
<https://doi.org/10.1007/s10875-014-0075-7>
10. 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(5):487-94.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01687.x>
11. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology.* 2009;136(1):81-90.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.069>
12. Soldera J, Salgado K, Pégas KL. Refractory celiac disease type 2: how to diagnose and treat? *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(2):168-172.
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.67.02.20200618>
13. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-76; quiz 677.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
14. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. En: Marsh MN (editor). *Celiac disease.* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 136-991.
15. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-94.
<https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019>
16. 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(1):70-7.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2000.00926.x>
17. Aziz M, Haghbin H, Khan RS, Khan Z, Weissman S, Kamal F, et al. Celiac Disease Is Associated with Microscopic Colitis in Refractory Cases in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Dig Dis Sci.* 2022;67(8):3529-3542.
<https://doi.org/10.1007/s10620-021-07232-7>
18. Demiroren K. Possible relationship between refractory celiac disease and malignancies. *World J Clin Oncol.* 2022;13(3):200-208.
<https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i3.200>
19. Packova B, Kohout P, Dastych M, Prokesova J, Grolich T, Kroupa R. Malignant complications of celiac disease: a case series and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):460.
<https://doi.org/10.1186/s13256-022-03682-3>
20. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, Wu TT, Jabri B, Murray JA. Open-Capsule Budesonide for Refractory Celiac Disease Am J Gastroenterol. 2017;112(6):959-967.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2017.71>
21. Edsbaäcker S, Bengtsson B, Larsson P, Lundin P, Nilsson A, Ulmius J, et al. A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsules. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(4):525-36.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01426.x>
22. Tack GJ, van Asseldonk DP, van Wanrooij RL, van Bodegraven AA, Mulder CJ. Tioguanine in the treatment of refractory coeliac disease--a single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(3):274-81.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05154.x>
23. Iqbal U, Chaudhary A, Karim MA, Anwar H, Merrell N. Refractory celiac disease successfully treated with azathioprine. *Gastroenterology Res.* 2017;10(3):199-201.
<https://doi.org/10.14740/gr819w>
24. Jiang C, Barkin JA, Barkin JS. Exocrine Pancreatic Insufficiency Is Common in Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2023;68(8):3421-3427.
<https://doi.org/10.1007/s10620-023-07965-7>
25. Leonard MM, Cureton P, Fasano A. Indications and Use of the Gluten Contamination Elimination Diet for Patients with Non-Responsive Celiac Disease. *Nutrients.*

- 2017;9(10):1129.
<https://doi.org/10.3390/nu9101129>
26. Raiteri A, Granito A, Giampiero A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2022;28(1):154-175.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i1.154>