Celiakie – diagnostika, léčba, rizika rozvoje malignity

Barbora Packová, Michal Šenkyřík, Radek Kroupa

Interní gastroenterologická klinika FN Brno

Celiakie je imunitně mediovaná enteropatie, rozvíjející se při požití glutenu u geneticky predisponovaných osob. Její prevalence se v Evropě pohybuje kolem 1 %. V dospělosti se často projevuje atypickými příznaky a její diagnostika musí být komplexní, složena ze sérologických testů, gastroscopie s enterobiopsií, eventuálně doplnění genetického vyšetření a ultrazvuku střev. Doposud jedinou terapií je bezlepková dieta. Pokud u pacienta přetrvávají symptomy onemocnění i přes dodržování bezlepkové diety, musíme zvažovat možnost rozvoje refrakterní celiakie. Asociované maligní komplikace jsou vzácné, ale mají velmi nepříznivou prognózu.

Klíčová slova: celiakie, bezlepková dieta, refrakterní celiakie, EALT.

Celiac disease – diagnostics, therapy, risk of cancer

Celiac disease is an immune-mediated small intestinal enteropathy, triggered by the ingestion of gluten in genetically predisposed individuals. Its prevalence is about 1% in Europe. The symptoms are usually atypical in adulthood and the diagnostics comprises of serology, gastroscopy with duodenal biopsy, possibly also genetic evaluation and intestinal ultrasonography. Gluten free diet is the only therapy. Development of refractory celiac disease must be taken in account in case of a persistence of symptoms in patients adherent to gluten free diet. Associated malignant complications are rare but have severe prognosis.

Key words: celiac disease, gluten free diet, refractory celiac disease, EALT.

Úvod

Celiakie je imunitně mediovaná enteropatie rozvíjející se při požití glutenu u geneticky predisponovaných osob. Vzniklá autoimunitní reakce má za následek chronické zánětlivé poškození tenkého střeva a malabsorpci živin. Vzhledem ke své různorodé symptomatologii zůstává toto onemocnění často nerozpoznáno. Cílené vyhledávání pacientů trpících celiakií je důležité v prevenci jejích komplikací, jako je například infertilita, osteoporóza, T lymfom asociovaný s enteropatií (EALT) a jiné.

Epidemiologie

Prevalence celiakie je závislá na přítomnosti predisponujících genů v populaci a množství glutenu ve stravě. V Evropě se pohybuje kolem 1 % s velkou variabilitou napříč státy (2 % ve

Finsku, 1,2 % v Itálii, 0,9 % v Severním Irsku a 0,3 % v Německu) (1). V České republice se pohybuje mezi 0,4–0,5 %. Nicméně se předpokládá, že až 80 % pacientů trpících celiakií není diagnostikováno a dispenzarizováno.

Patogeneze

Genetická predispozice k celiakii je vázána na geny na 6. chromozomu, kódující antigeny hlavního histokompatibilního systému II. třídy. Haplotyp HLA-DQ2 je přítomen u 90 % pacientů s celiakií, většina ostatních pacientů nese HLA-DQ8 (2). Spouštěčem onemocnění je gluten, směs strukturálních proteinů v pšenici a dalších obilovinách. Je složen z prolaminů a gluteinů. Při vstupu do zažívacího traktu je gluten natráven žaludečními a pankreatickými peptidázami na nestravitelné oligomery složené z 30 až 40

aminokyselin. Za určitých podmínek se může zvýšit paracelulární permeabilita střevní sliznice a oligomery se dostávají do subepiteliálního prostoru. Zde je deamiduje enzym tkáňová transglutamináza 2, což vede ke zvýšení jejich afinity k HLA DQ2 a HLA DQ8 antigenu na dendritických buňkách, které je prezentují CD4+ T-lymfocytům (3). CD4+ T-lymfocyty produkují prozánětlivé cytokiny a aktivují tak Th1 lymfocyty, zodpovědné za remodelaci tkání, což vede k atrofii klků a hyperplazii krypt tenkého střeva. Přes aktivaci Th2 lymfocytů dochází k diferenciaci B-lymfocytů a produkci protilátek proti gliadinu a tkáňové transglutamináze.

Příznaky

Příznaky celiakie závisí na genetickém podkladu, věku, množství glutenu ve stravě a míře

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Packová, Packova.Barbora@fnbrno.cz

Interní gastroenterologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(6): 293–296

Článek přijat redakcí: 31. 7. 2018

Článek přijat k publikaci: 17. 9. 2018

Obr. 1. Schematické znázornění slizničních změn

poškození střevní sliznice. Typické příznaky jako průjem, bolesti břicha a nadýmání se objevují spíše v útlém dětství, spolu s neprospíváním a svalovou hypotonií. V dospělosti jsou častější atypické příznaky a projevy onemocnění, jako únava, slabost, otoky dolních končetin, osteoporóza, bolesti kloubů, anémie, trombocytóza, elevace sérových transamináz, amenorhea, infertilita, spontánní potraty, poruchy imunity s recidivujícími infekty a další. Trávící potíže nemusí být vůbec vyjádřeny. Existují rizikové choroby a skupiny, podezřelé symptomy a přidružené autoimunity, při jejichž výskytu je doporučeno po celiakii aktivně pátrat (tabulka 1).

Diagnostika

Diagnostický algoritmus začíná stanovením specifických autoprotilátek. Protilátky proti tkáňové transglutamináze (a-TTG) ve třídě IgA mají senzitivitu 91–98 % a specificitu 95–98 % (4). Spolu s nimi je nutné vyšetřit celkové IgA, protože selektivní deficit IgA se u pacientů s celiakií vyskytuje poměrně často a výsledek a-TTG pak může být falešně negativní. V takovém

případě je nutné vyšetřit a-TTG ve třídě IgG a protilátky proti deaminovaným gliadinovým peptidům (a-DGP) ve třídě IgG. Dále je možné vyšetřit protilátky proti endomysiu (EMA). Při pozitivě protilátek, nebo v případě vysokého klinického podezření na celiakii i při jejich negativě, přistupujeme ke gastrokopii s odběrem biopsie z duodena. Doporučené je provedení čtyř biopsií z distálního duodena a jedné z bulb duodena, a to i při absenci typických změn, kdy můžeme pozorovat políčkování, atrofii duodenálních řas či nodularity. Histopatologické hodnocení se nejčastěji řídí Marshovou klasifikací upravenou dle Oberhubera v roce 1999. Popisuje typ 0–4, kdy typ 0 nevykazuje změny v architektuře klků a krypt, ani zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů (IEL). Typ 1 vykazuje pouze zvýšení počtu IEL nad 30 na 100 enterocytů, v typu 2 se přidává hyperplazie krypt a v typu 3 atrofie klků, parciální (3a), subtotální (3b) či totální (3c), typ 4 (atrofický) je charakterizovaný plochou sliznicí s malým množstvím krypt a téměř normálním počtem IEL (obrázek 1). Při pozitivě a-TTG a nálezů Marsh 2 a více je

diagnóza celiakie prokázána, při nálezů Marsh 0 a 1 musí být doplněny EMA a genetické testy. Histopatologický nález není pro celiakii patognomický a měl by být vždy posuzován v kontextu klinického a serologického nálezu. Při negativní sérologii a nálezů Marsh 1 a více je nutné doplnit genetické testy a v případě jejich negativity pátrat po jiných příčinách enteropatie (viz níže). Genetické vyšetření je využíváno zejména pro jeho vysokou negativní prediktivní hodnotu a ke zhodnocení pravděpodobnosti rozvoje celiakie u příbuzných prvního stupně pacientů s celiakií. Ultrazvukové vyšetření střev je schopno u pacientů s celiakií detekovat úbytek řas jejun a jejunizaci ilea, hypersekreci, dysmotilitu, chaotickou peristaltiku, intermitentní invaginace, mezenterální lymfadenopatie a hyposplenismus (5). Tyto změny ale nejsou pro celiakii specifické. Všechny diagnostické testy (kromě genetiky) se musí provádět jen při předchozí zátěži lepkem, jinak může být jejich výsledek falešně negativní.

Diferenciální diagnostika

Positivita a-TTG se může objevit u těžké zánětlivé reakce, destrukce tkáně, Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, jiných autoimunitních onemocnění, jako je revmatoidní artritida, systémový lupus erythematodes, Wegenerova granulomatóza a další, ale i při onemocnění jater, srdečním selhání, psoriáze, EB viróze, nebo hepatitidě C (6, 7). V budoucnosti by nám v diferenciální diagnostice mohly pomoci protilátky proti proteinu kináze C delta (PKCδ), které je možné detekovat v krvi pacientů s celiakií, ne však u pacientů s jinou autoimunitou (8). Jejich využití v klinické praxi je ale zatím otázkou. Zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů (Marsh 1) nacházíme u infekce *Helicobacter pylori*, Crohnovy choroby, IgA deficitu, potravinových alergií,

Tab. 1. Cílený screening celiakie (metodický pokyn MZ ČR 2011) Věstník MZ ČR, částka 3, 2011

Rizikové choroby a skupiny	Podezřelé symptomy	Přidružené autoimunitní choroby
Příbuzní celiaků 1. stupně při jejich pozitivě také 2. stupně	Opožděný psychosomatický vývoj	Diabetes mellitus 1. typu
Dermatitis herpetiformis Duhring	Nevysvětlitelný úbytek tělesné hmotnosti	Autoimunitní tyreoiditida
Mikrocytární anémie nereagující na léčbu preparáty železa	Nízké sérové železo	Autoimunitní hepatitida
Předčasná osteoporóza	Výrazné izolované zvýšení sérových aminotransferáz	Systémový lupus erythematodes
Terapeuticky rezistentní průjemová forma dráždivého tračníku	Izolovaný deficit IgA	Primární sklerotizující cholangitida
Polyneuropatie a myopatie nejasné etiologie	Recidivující aftózní stomatitida	Primární biliární cholangioitida
Ataxie nejasné etiologie	Hypoplazie zubní skloviny	Sjögrenův syndrom
Deprese a poruchy chování		Choroby pojiva
Amenorhea, pozdní menarche		IgA nefropatie
Infertilita a poruchy reprodukce		
Downův a Turnerův syndrom		

polékových poškození (inhibitory protonové pumpy, nesteroidní antiflogistika) a mnohých dalších. Atrofie klků (Marsh 3) je kromě celiakie často popisována u autoimunitní enteropatie, běžného variabilního imunodeficitu, kolagenní sprue, syndromu bakteriálního přerůstání, u polékových enteropatií (olmesartan, metotrexát, mykofenolát mofetil), tropické sprue, giardiózy, HIV enteropatie, či lymfomu. Tyto diagnózy je třeba zvažovat zejména u séronegativní celiakie. Neceliakální glutenová senzitivita je onemocnění, při kterém pacient netoleruje lepek, ale celiakie a alergie na pšenici u něj byly vyloučeny. Projevuje se nadýmáním, průjmami, nauzeou či bolestmi břicha. Enterobiopsie je většinou negativní či Marsh 1, může se objevovat pozitivita protilátek proti gliadinu, ne však a-TTG, a-DGP či EMA. Bezlepková dieta vede k ústupu obtíží.

Léčba

Jediná známá efektivní terapie spočívá v celoživotním dodržování bezlepkové diety, což znamená vynechání potravin nejen z pšenice, ale i žita, ječmene a jejich směsí. Oves by měl být u celiakie bezpečný, nicméně při jeho zpracování dochází často ke kontaminaci a proto jeho konzumace není doporučena. Důraz je kladen na přirozeně bezlepkové produkty s dostatkem proteinů, vitaminů, vápníku a vlákniny. Dle doporučení WHO má produkt označený „bezlepkový“ obsahovat méně než 20 mg lepku v 1 kg produktu, z klinického pohledu je přijatelné množství až 100 mg/kg. Šedá zóna mezi 20–100 mg/kg je ponechána k individuálnímu zvážení dle národních doporučení a je často označována jako produkt „s nízkým obsahem lepku“. I přes vysokou interindividuální variabilitu příjem 10 mg glutenu denně neovlivňuje negativně mikroskopický slizniční nález, na rozdíl od dávky 100 mg/den, která způsobuje prokazatelné poškození sliznice. Mnoho snahy je investováno do výzkumu nových léčebných možností. NexVax2 vakcína desenzitizuje pacienty s HLA DQ2 antigenem k určitým glutenovým epitopům (fáze 1 výzkumu) (9). Glutenáza ALV003 je směs perorálních rekombinantních gluten specifických proteáz, degradující až 92 % glutenu. Snižuje glutenem indukované poškození tenkého střeva u pacientů s celiakií přijímajících až 2 g glutenu denně (fáze 2 výzkumu) (10). I přes slibné dílčí výsledky je klinické použití nových technologií zatím vzdálené.

Dispenzarizace

Při stabilitě onemocnění se doporučuje pacienty sledovat jednou ročně. Význam dispenzarizace spočívá ve snížení rizik a včasné detekci komplikací celiakie a přidružených autoimunit. Je hodnocena adherence k dietě (anamnéza a vyšetření specifických protilátek), vstřebávací schopnost tenkého střeva (klinické projevy malabsorpce, laboratorní hodnocení nutričních deficitů), rozvoj přidružených autoimunit (hormony štítné žlázy, jaterní testy, sérová glukóza) a u rizikových pacientů přítomnost osteoporózy (kostní densitometrie). Přetrvávající atrofie klků je rizikovým faktorem rozvoje EALT. Absence symptomů onemocnění, ani negativní sérologie není dostatečně senzitivní marker slizničního hojení. Proto někteří autoři doporučují ke zhodnocení stability onemocnění a vyloučení komplikací provedení kontrolní enterobiopsie (10). Vzhledem k invazivitě tohoto vyšetření je snaha nalézt nové markery slizničního hojení. Sérový Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) se zdá být dobrým markerem poškození enterocytů u pacientů s celiakií (11). Regenerating islet derived 3- α (REG3 α) je přítomen v séru 91 % pacientů s aktivní celiakií a 100 % pacientů s refrakterní celiakií (RC) (12). Naopak detekce gliadin-33-mer peptidu ve stolici může odhalit pokračující příjem lepku ve stravě (13).

Komplikace

Ke komplikacím celiakie dochází zřídka, bývají ale pozdně diagnostikované a většina z nich je spojena se závažnou prognózou. Nejčastějšími jsou refrakterní celiakie (RC) I. a II. typu, T lymfom asociovaný s enteropatií (EALT), B-lymfom, nebo adenokarcinom tenkého střeva. Riziko stoupá u klasické formy onemocnění, celiakie diagnostikované v pozdním věku, homozygoty HLA DQ2 a při non-compliance k bezlepkové dietě (14). Pokud u pacienta přetrvávají symptomy nebo laboratorní známky typické pro celiakii i přes 6–12 měsíců striktního dodržování bezlepkové diety, mluvíme o tzv. celiakii neodpovídající na léčbu. V takovém případě je nutné zhodnotit správnost prvotní diagnózy a vyloučit pokračující expozici lepkem, která je příčinou stavu až v polovině případů. Dále je nutné zhodnotit, zda se nejedná o koexistující onemocnění, které svými projevy může celiakii připomínat. Patří sem zejména mikroskopická kolitida, syndrom bakteriálního přerůstání, exokrinní insuficience pankreatu, laktózová intolerance, syndrom dráždivého tračníku,

Addisonova choroba či autoimunitní gastritida. Teprve poté může být vysloveno podezření na refrakterní celiakii, kterou potvrdí enterobiopsie s nálezem perzistující atrofie klků.

Refrakterní celiakie

Je definována jako perzistence či rekurence symptomů nebo příznaků malabsorpce s přetrvávající atrofií klků přes více než rok trvající striktně dodržovanou bezlepkovou dietu. Objevuje se u 2–5 % pacientů s celiakií (15), většinou v páté dekádě života. Enterobiopsie slouží nejen k potvrzení perzistující atrofie klků, ale také k odlišení refrakterní celiakie I. a II. typu. Detekce monoklonální proliferace aberantních IEL je charakteristická pro RC II. typu. Aberantní fenotyp IEL ztrácí povrchové CD3, CD8 a CD4 znaky, naopak exprimuje CD3 znak v cytoplazmě a vykazuje T-cell receptor (TCR) gama/delta klonalitu. K jeho detekci můžeme použít imunohistochemii (cutoff hodnota > 50% aberantních IEL) a detekci TCR klonálního přeskupení pomocí PCR (polymerázové řetězové reakce), nebo flowcytometrii (cutoff hodnota > 20% aberantních IEL). Někteří autoři doporučují provedení imunohistochemie u potenciální RC a následnou detekci TCR přeskupení pomocí PCR k potvrzení klonality IEL (16). Jiní poukazují na vyšší senzitivitu flowcytometrie, zejména u pacientů s mírně zvýšenou klonální expanzí IEL (17). RC I. typu nevykazuje přítomnost monoklonální proliferace aberantních IEL. Má dobrou prognózu přežití a zřídka progreduje do EALT. Terapie spočívá v podávání kortikoidů s příznivým klinickým efektem, ale omezeným efektem na slizniční hojení. Vzhledem k časté kortikodependenci se využívá následný přechod na azathioprin, eventuálně topický steroid. Bylo zdokumentováno i několik případů efektu anti-TNF terapie (18). RC II. typu má závažnější průběh, můžeme u ní pozorovat ulcerativní jejunoileitidu a rozvíjí se těžká malnutrice. Onemocnění často progreduje do EALT (32–67 %), a je spojeno se špatnou prognózou (pětileté přežití 40–58 %) (18). Terapie kortikoidy je mnohdy neefektivní. Cladribin má lepší efekt na slizniční hojení, ale zvyšuje riziko progresu do EALT. Autologní transplantace krevetvorných kmenových buněk (aHSCT) byla úspěšně indikována jako další krok u rizikových symptomatických pacientů s RC II. typu, ale jasný algoritmus léčby této komplikace celiakie zatím stanoven nebyl (19). Nové přístupy do budoucna by mohly spočívat v kombinaci chemoterapie a podání

anti-IL15 monoklonální autoprotilátky nebo JAK3 inhibitoru (15). Dvojbalonková či kapslová enteroskopie a CT/MR enterografie, eventuálně PET/CT se provádí k vyloučení maligní komplikace.

Malignity

Pacienti s celiakií jsou ve vyšším riziku nádorů orofaryngeální oblasti, jícnu, tenkého střeva a Non-Hodgkinova lymfomu. Horečka, noční poty, pruritus, úbytek na váze, krvácení do zažívacího traktu, rozvoj anémie, bolesti břicha, zvracení, polykací obtíže nebo projevy střevní obstrukce jsou varovnými příznaky maligní komplikace. T lymfom asociovaný s enteropatií (EALT) je Non-Hodgkinův lymfom, rozděluje se na dva typy, z nichž pouze typ 1 je patogeneticky spojen s celiakií. Objevuje se kolem 6. až 7. dekády života, nejčastěji je postiženo jejunum, méně často ileum a zřídka tlusté střevo. Maligně

transformované klonální IEL mohou ale ze střeva migrovat i do krve, lymfatických uzlin, kostní dřeviny a dalších epitelů, jako kůže či plíce. Vykazují TCR γ/δ klonalitu, CD3, CD7 a CD103 pozitivitu, CD5 negativitu, variabilní CD8 a specifické chromozomální abnormality. Standardní terapie založená na antracyklinu vykazuje poměrně špatný efekt s pětiletým přežitím 19,7–20 % a pětiletým přežitím bez progresu onemocnění 3,2–18 %. Novější přístupy využívající kombinaci ifosfamid-etoposid-epirubicin-methotrexát ve vysokých dávkách následovanou aHSCT vykazují pětileté přežití 60 % a pětileté přežití bez progresu onemocnění 52 % (20). Adenokarcinom tenkého střeva je druhou nejčastější maligní komplikací celiakie. Nejčastěji se objevuje v duodenu a jejunu a většinou progreduje z adenomu. Diagnóza je poměrně vzácná, reprezentuje 3 % malignit zažívacího traktu a v literatuře je zdokumento-

vaná většinou formou kazuistik. Větší britská studie 175 pacientů s adenokarcinomem tenkého střeva prokázala asociaci s celiakií ve 13 % (21). Vzhledem k raritě onemocnění není jeho terapie standardizovaná a je založená na zkušenostech terapie kolorektálního karcinomu. Základem je chirurgická resekce s kurabilním výsledkem v 40–65 %, efekt eventuální adjuvantní chemoterapie či radioterapie je vzhledem k nedostatku dat otázkou (22).

Závěr

Celiakie je onemocnění mnoha tváří, po kterém je nutné aktivně pátrat, správně jej diagnostikovat a vést pacienty ke striktnímu dodržování bezlepkové diety. Neléčená celiakie zvyšuje riziko rozvoje maligních komplikací, na které je nutné myslet zejména při změně či rozvoji nových symptomů.

LITERATURA

1. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010; 42: 587–595.
2. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, et al. HLA-DR and –DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol*. 1992; 35: 188–192.
3. Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998; 4: 713–717.
4. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systemic review. *Gastroenterol*. 2005; 128(1): 38–46.
5. Prokešová J. Celiakie – staronová diagnóza. *Reviz posud Lek*. 2013; 16(3): 95–100.
6. Sárdy M, Csikós M, Geisen C, et al. Tissue transglutaminase ELISA positivity in autoimmune disease independent of gluten-sensitive disease. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 376: 126–135.
7. Korponay-Szabo IR, Troncone R, Discepolo V, et al. Adaptive diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Ga*. 2015; 29: 381–398.
8. Byrne G, Freeley M, Feighery C, et al. Protein kinase C delta is a substrate of tissue transglutaminase and a novel autoantigen in coeliac disease. *Clin Immunol*. 2013; 147(1): 1–8.
9. Brown GJ, Daveson J, Marjason JK, et al. A phase 1 study

- to determine safety, tolerability and bioactivity of Nexvax in HLA DQ2 + volunteers with celiac disease following a long-term, gluten-free diet. *Gastroenterol*. 2011; 140(5): 437–438.
10. Siegel M, Garber ME, Spencer AG et al. Safety, tolerability, and activity of ALV003: results from two phase 1 single, escalating-dose clinical trials. *Dig Dis Sci*. 2012; 57(2): 440–450.
11. Sharkey LM, Corbett G, Currie E, et al. Optimising delivery of care in coeliac disease – comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 1278–1291.
12. Adrianse MPM, Tack GJ, Passos VL, et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 482–490.
13. Marafini I, Di Sabatino A, Zorzi F, et al. Serum regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of mucosal enteropathies. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2014; 40(8): 974–981.
14. Comino I, Real A, Vivas S et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(3): 670–677.
15. Biagi F, Gobbi P, Marchese A, et al. Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: A retrospective multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2014; 46: 227–230.
16. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease: epi-

- miology and clinical manifestation. *Dig Dis*. 2015;33: 221–226.
17. Patey-Mariaud De Serre N, Cellier C, Jabri B, et al. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology*. 2000; 37: 70–77.
18. Van Wanrooij RLJ, Muller DMJ, Neefjes-Borst EA, et al. Optimal strategies to identify aberrant intra-epithelial lymphocytes in refractory coeliac disease. *J Clin Immunol*. 2014; 34: 828–835.
19. Woodward J. The management of refractory coeliac disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013; 4(2): 77–90.
20. Nijeboer P, van Wanrooij R, van Gils T, et al. Lymphoma development and survival in refractory coeliac disease type II: Histological response as prognostic factor. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5(2): 208–217.
21. Sieniawski M K, Lennard A L. Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma: Epidemiology, Clinical Features, and Current Treatment Strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011; 6: 231–240.
22. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, et al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *QJM*. 2003; 96(5): 345–353.
23. Benhammane H, El M'rabet F Z, Serhouchni KI, et al. Small Bowel Adenocarcinoma Complicating Coeliac Disease: A Report of Three Cases and the Literature Review. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2012; doi:10.1155/2012/935183.