



**ASSAIG CLÍNIC ALEATORITZAT DOBLE-CEC DE
REINTRODUCCIÓ DE GLUTEN VS PLACEBO AMB PACIENTS
AMB ENTERITIS LIMFOCÍTICA (EL) I SOSPITA DE MALALTIA
CELÍACA (MC)**

M Rosinach, F Fernández-Bañares, A Carrasco, M
Ibarra, C Loras, V Gonzalo, M Forne, M Esteve.

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Mutua Terrassa,
CIBERehd, Terrassa, Barcelona.



Introducció

- L' enteritis limfocítica es defineix com la presència de >25 limfòcits intraepitelials per cada 100 enteròcits.

Hayat M.J Clin Pathol 2002;55: 393-5

- Existeixen diverses etiologies: malaltia celíaca, fàrmacs (AINEs), infecció por *Helicobacter pylori*, ...

Aziz I. Aliment Pharmacol Ther 2010;32: 1392-1397

- La MC és una de las causes principals: serologia celíaca i estudi genètic (HLA-DQ2/8) positius i la resposta a una dieta sense gluten confirmen el diagnòstic.



- L'enteritis limfocítica (Marsh 1) amb serologia negativa no compleix els criteris suficients per el diagnòstic de MC:

Criteris diagnòstics de MC: Regla del '4 de 5'

➤ Síntomes típics de malaltia celíaca
➤ Anticossos sèrics de celiaquia de classe IgA positius a títols alts
➤ Haplotips HLA-DQ2 o DQ8
➤ Enteropatia tipus celíac a la biòpsia de budell prim†
➤ Resposta a la DSG

† Incloent lesions Marsh 1 associades a depòsits subepitelials de IgA.

Catassi et al. Am J Med 2010



Sensibilitat al gluten no celíaca (SGNC):

1. Relació dels símptomes amb la ingesta de gluten;
 2. Descartar celiàquia (serologia negativa i absència d'atròfia);
 3. Descartar al·lèrgia al blat;
 4. Reintroducció de gluten doble-cec controlada amb placebo.
- Anticossos IgG antigliadina positius ≈50% dels pacients.
 - Bx duodenals amb augment moderat de limfòcits intraepiteliais (Marsh 1) ≈40% dels pacients.
 - Haplotip HLA-DQ2 i/o HLA-DQ8 positiu ≈40% dels pacients.

Volta et al. Cellular & Molecular Immunology (2013) 10, 383–392



Si s'admet que existeix MC amb atròfia vellositària i serologia negativa: per què no pot existir la MC amb forma de Marsh 1 amb serologia negativa?





Hipòtesi

- ✓ Existeixen pacients amb enteritis limfocítica, HLA-DQ2/8 positiu i resposta clínica i histològica a una DSG, però amb anti-tTG2 negatius: ¿'Celiac-lite' o SGNC?
- ✓ S'han descrit marcadors específics de celiaquia (depòsits de tTG IgA, LIEs CD3+TCRgamma/delta+) amb pacients amb MC i serologia negativa, que podrien ser d'ajuda en aquests casos.



Objectiu

- ✓ Demostrar l'existència de sensibilitat al gluten i probable malaltia celíaca en pacients DQ2/8+ amb enteritis limfocítica i resposta clínica i histològica a la dieta sense gluten, tot i tenir anticossos anti-transglutaminasa tissular IgA negatius.



Disseny de l'estudi

Assaig clínic aleatoritzat doble-cec de reintroducció de gluten vs placebo durant 6 mesos.

Criteris de inclusió:

- Pacients de 18 anys o mes.
- Clínica inicial digestiva amb o sense manifestacions extra intestinals.
- Serologia celíaca negativa (anti-transglutaminasa IgA).
- Estudi HLA-DQ2/8+.
- Enteritis limfocítica.
- No estudi previ de marcadors de celiaquia (depòsits tTG i/o subpoblacions limfocitàries per citometria de flux).
- Remissió clínica i histològica amb una DSG amb un seguiment mínim 12 mesos amb DSG.
- Firma del consentiment informat.



Criteris d'exclusió exclusió:

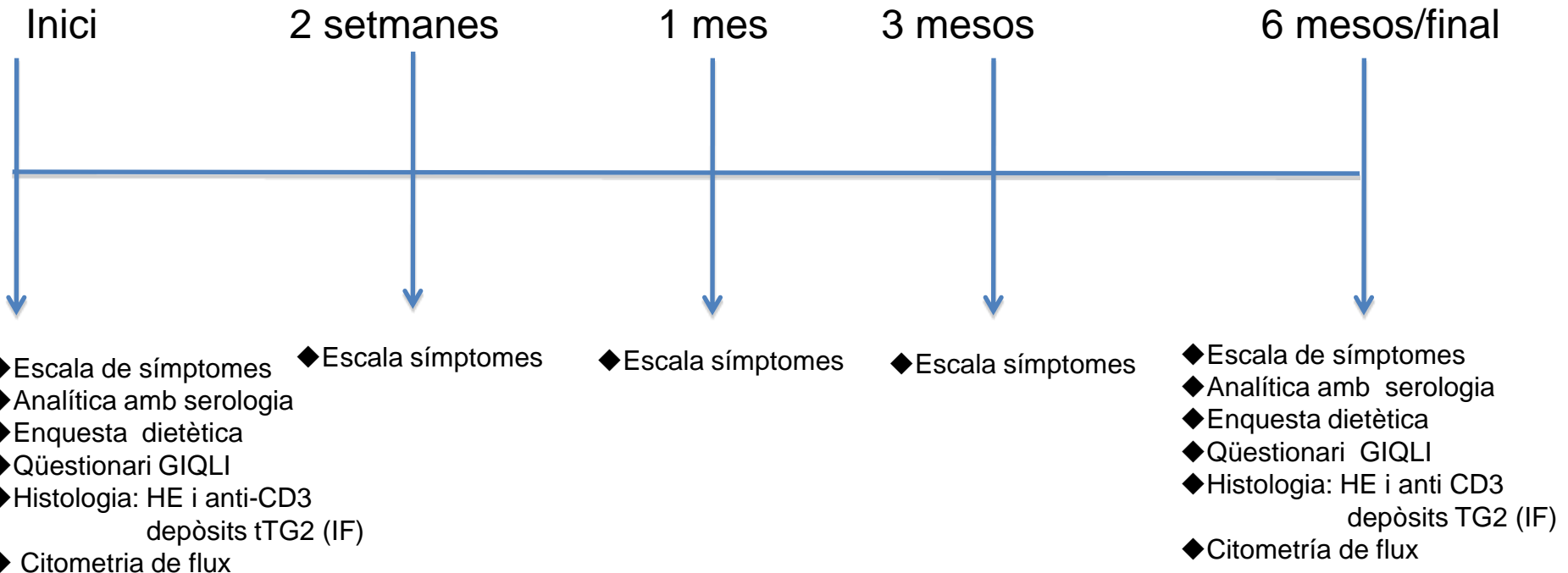
- Infecció gàstrica per H pylori.
- Parasitosis intestinal.
- Ingesta habitual de AAS o AINEs.
- Altres malalties digestives que puguin explicar la enteropatia.
- Pacients incapaços d'adherir-se al calendari de visites.
- Participació amb assaig clínic els últims 30 dies.
- Antecedents de enteropatia sensible al gluten amb atròfia vellositària o serologia positiva.
- Pacients amb enteritis limfocítica i resposta a la dieta sense gluten inicialment i que al moment de l' inclusió realitzen dieta normal.



Disseny de l'estudi

- ✓ Estudi aleatoritzat doble-cec de reintroducció gluten vs placebo durant 6 mesos

Gluten: sobres de 10 grams amb pols barrejats amb els aliments (1 sobre/12 h)
vs
Placebo: sobres de maltodextrina sense gluten.





Paràmetres addicionals avaluats

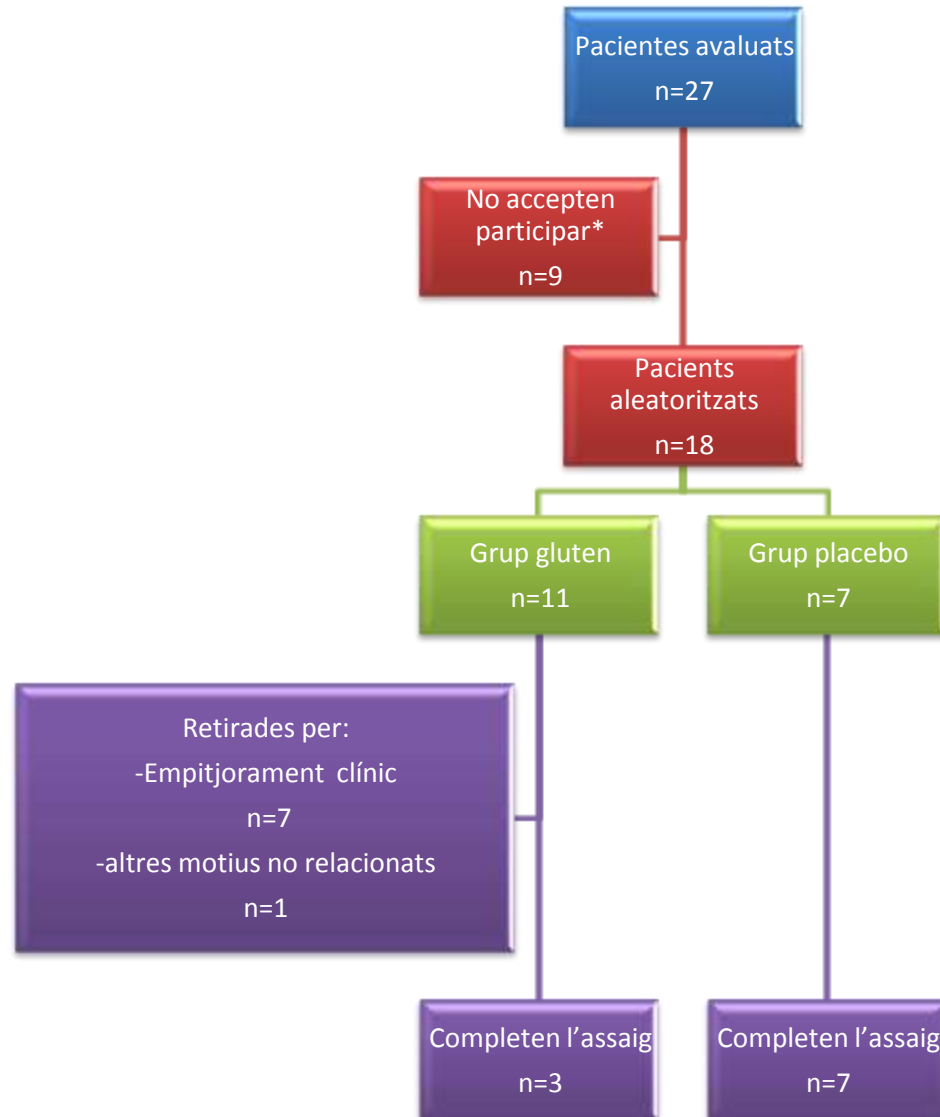
A l'inici i final de l'estudi es va realitzar :

- Anàlisi amb determinació d'anti-TG2 IgA sèrica.
- Biòpsia intestinal amb recompte de LIEs.
- LIEs CD3+TCRgamma/delta+ i LIEs CD3- (citometria de flux).
- Depòsits subepitelials de TG2 IgA.
- Qüestionari GIQLI de qualitat de vida.

L'aparició de símptomes clínics importants va ser motiu de retirada de l'estudi abans de completar els 6 mesos de seguiment. Es va fer especial èmfasis de que almenys fessin **1 mes de seguiment.**



Flux de pacients



*No acceptaren la reintroducció del gluten per por a la recidiva clínica.



RESULTATS

Comparació de grups -Basal

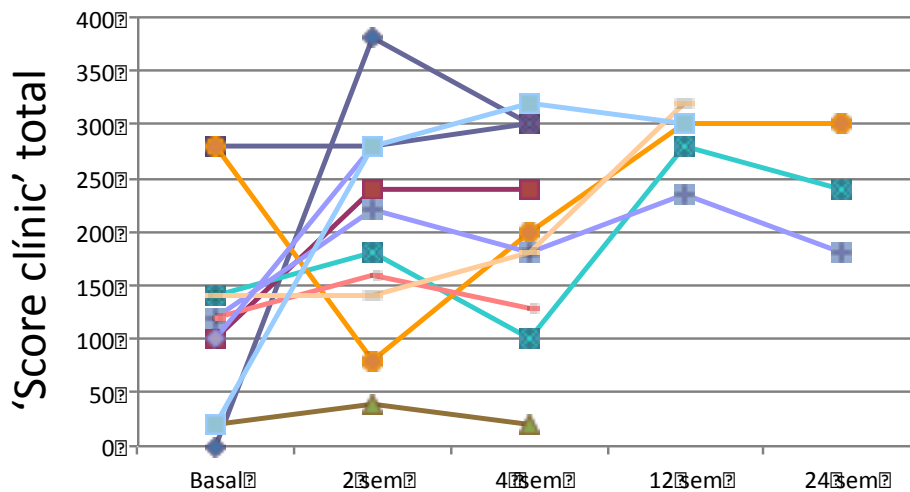
	GLUTEN (n=11)	PLACEBO (n=7)
Edat (anys)	49,5±3,3	53,2±4,8
Sexe (H/M)	1/10	1/6
HLA-DQ2/8 (%)	8 (73%)	5 (71%)
1 alel DQ2 (%)	3 (27%)	2 (29%)
LIEs al diagnòstic (mitjana, IQ)	35 (31-40)	32 (31-45,5)
LIEs post-DSG (mitjana, IQ)	16 (12-22)	20 (17,5-23)
LIEs basal (mitjana, IQ)	21 (19-26)	25 (22-39)
Citometria basal celíaca (%)	4 (36%)	2 (29%)
Depòsits tTG2 basal (%)	2 (18%)	3 (43%)
Score clínic basal (mitja±ESM)	120±28	67±20
GIQLI basal (mitja±ESM)	140,2±5,7	152±5.3

p=N.S.



Evolució clínica

Grup GLUTEN

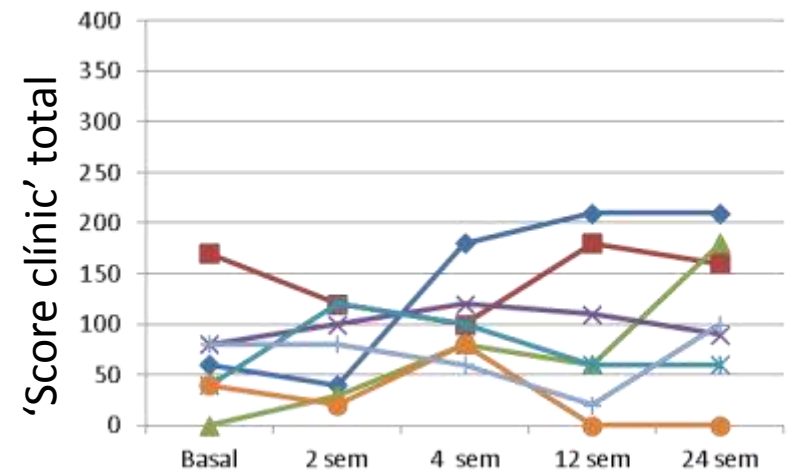


Seguiment (mitjana): 12 setmanes (IQ, 4-24)

- 8 retirades prematures:

- 1 per motius aïllats a l'estudi.
- 7 per empitjorament clínic

Grup PLACEBO



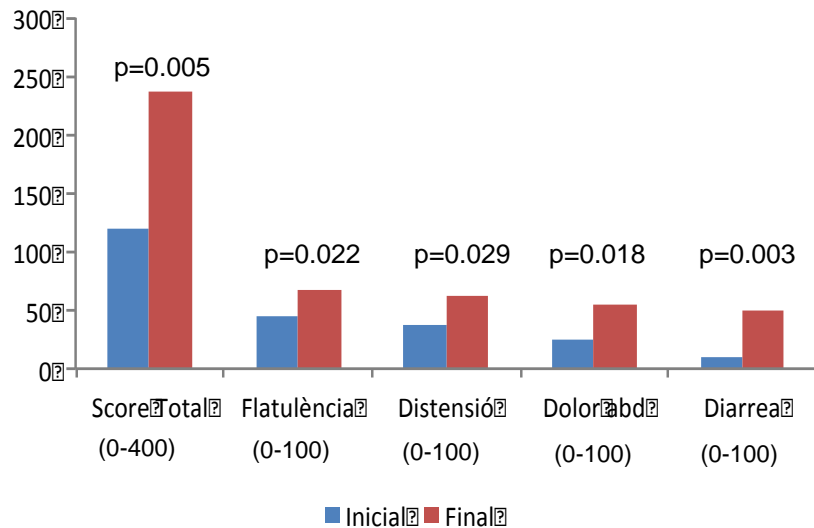
Seguiment: 24 setmanes

- No va haver-hi retirades prematures

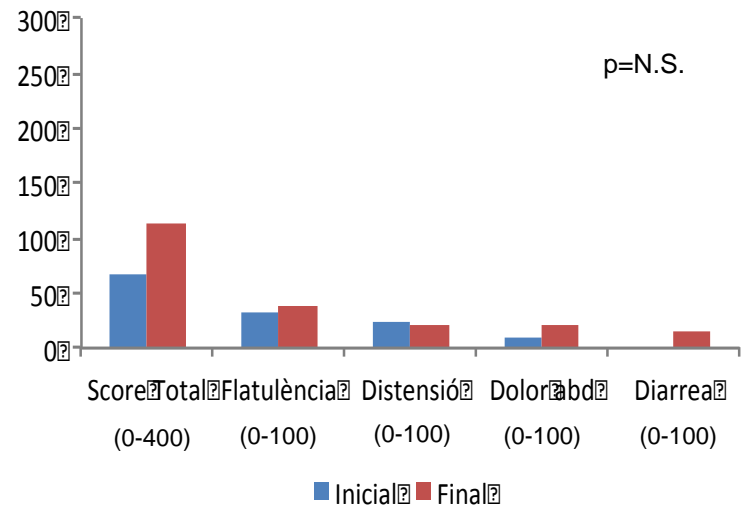


Evolució clínic

Grup GLUTEN



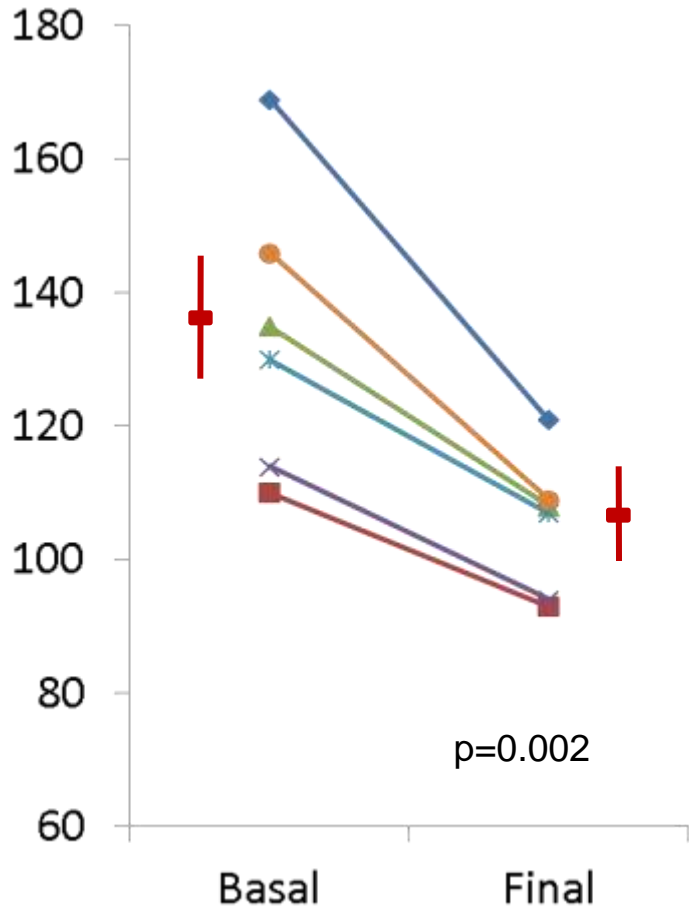
Grup PLACEBO



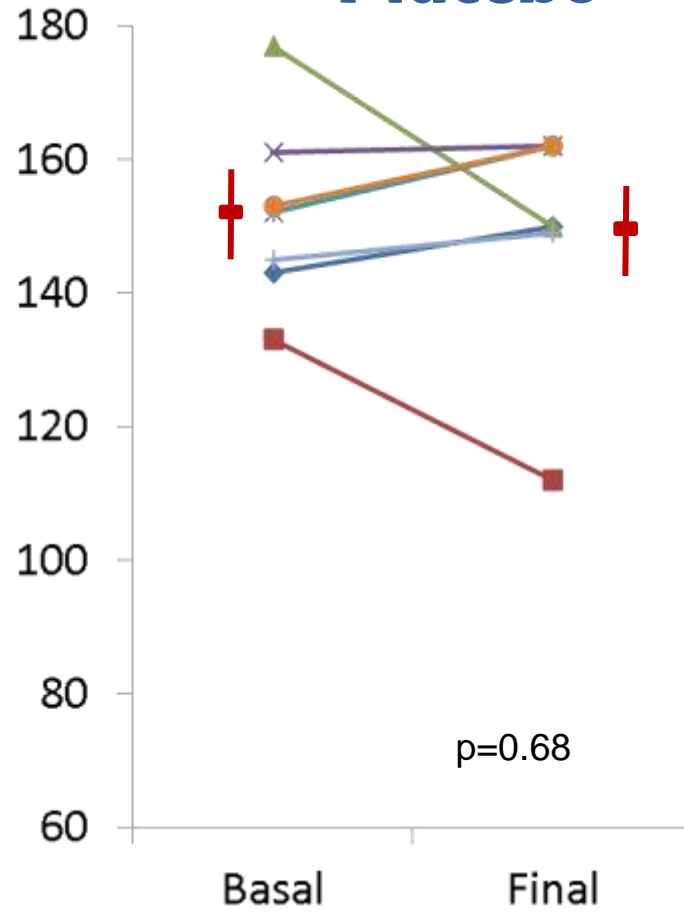


GIQLI

Gluten



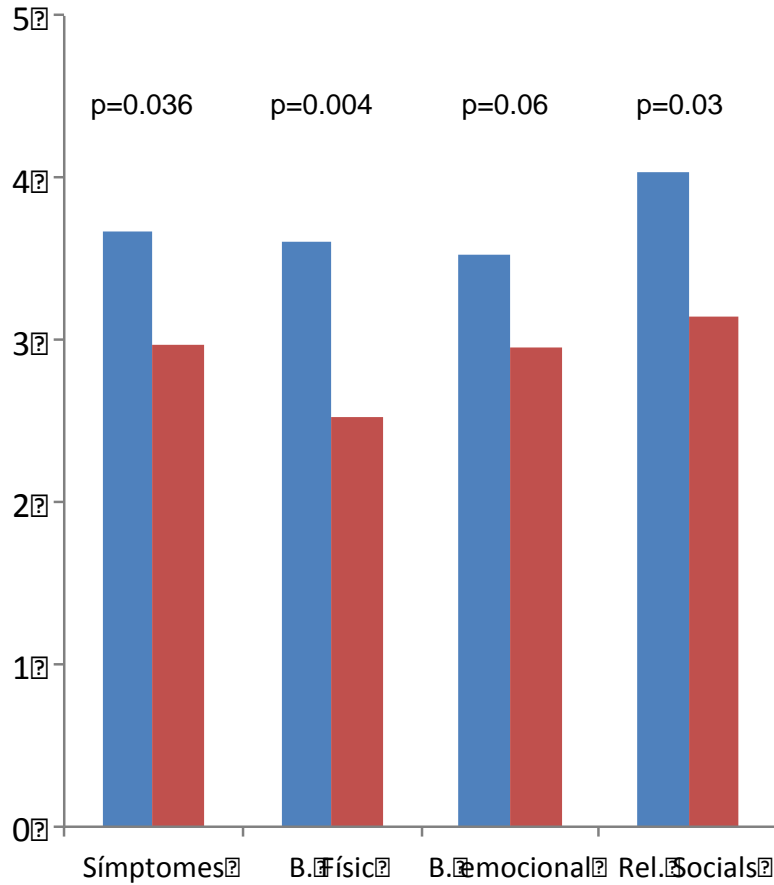
Placebo



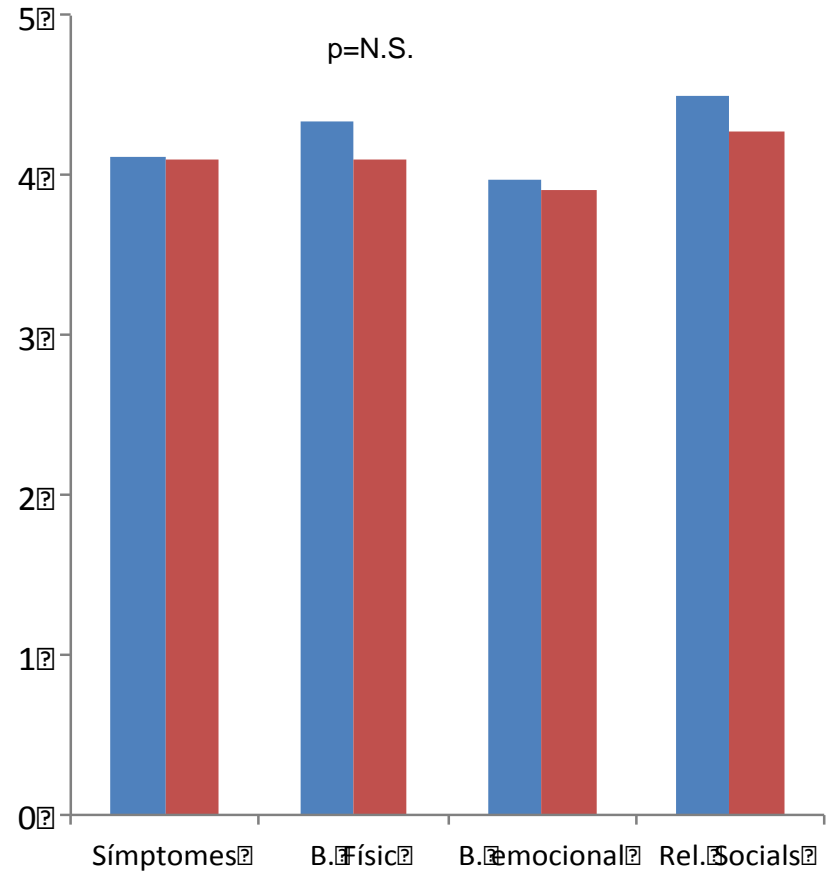


GIQLI: Escalas

Gluten



Placebo

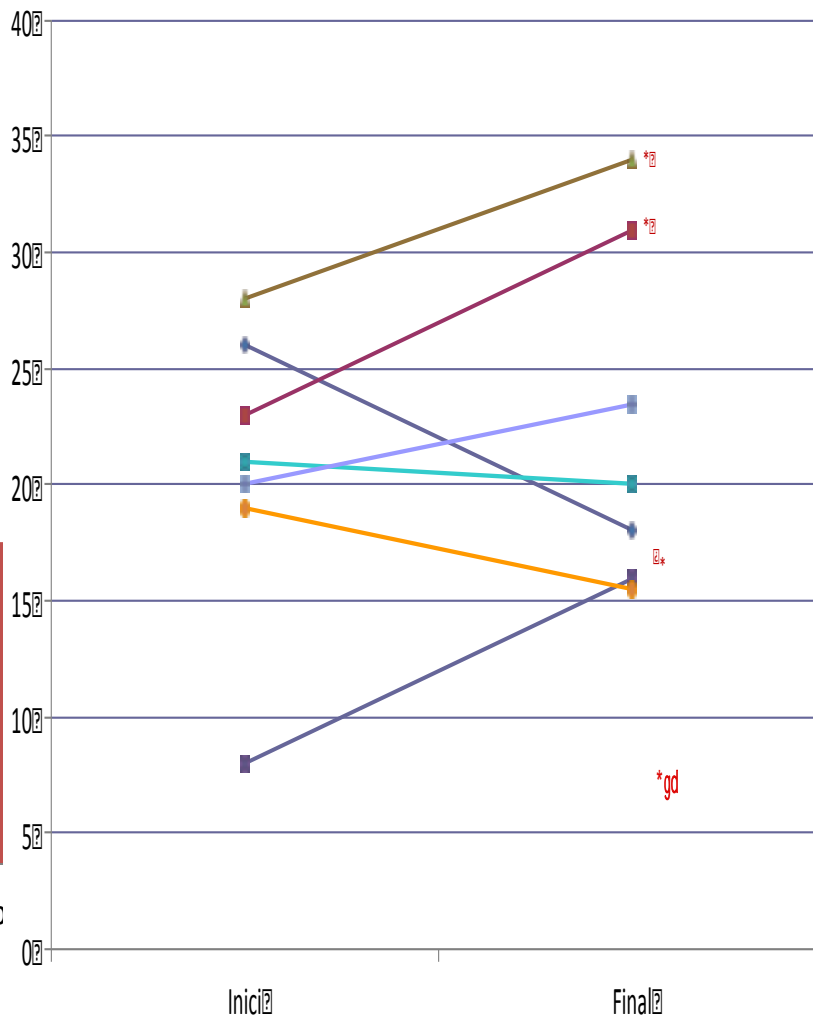
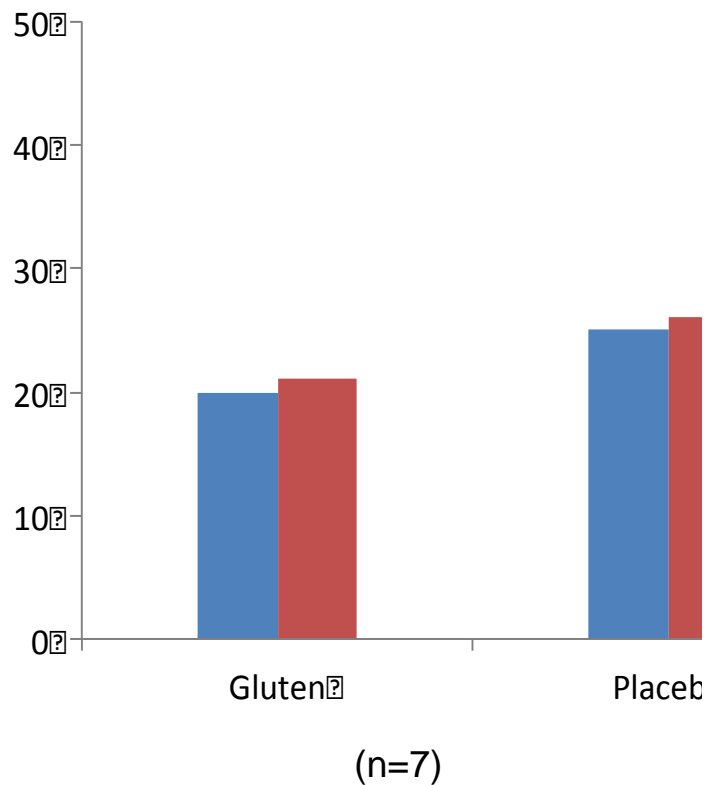


Basal Final



Evolució LIEs

p=N.S.

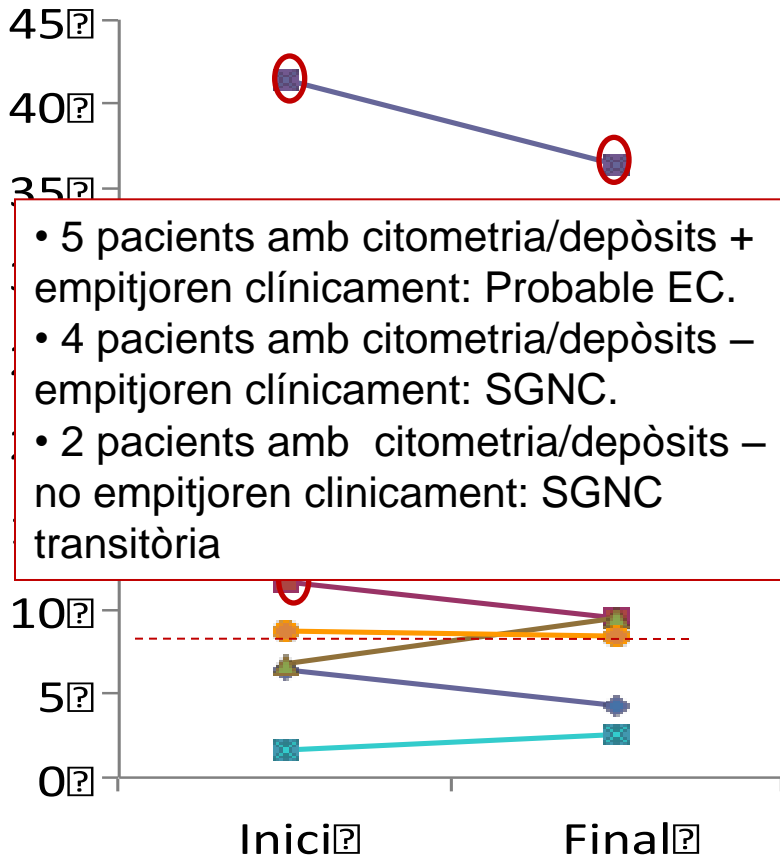


Seguiment (mitjana) 12 sem (IQ, 4-24)

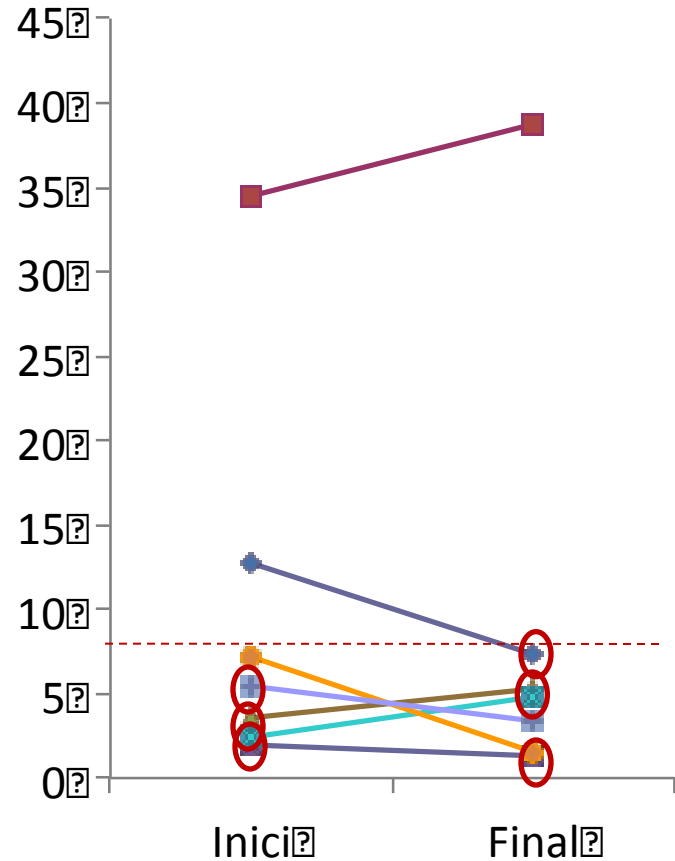


Evolució LIEs CD3+TCR $\gamma\delta$ +

Grup GLUTEN



Grup PLACEBO



- 5 pacients amb citometria/depòsits + empitjoren clínicament: Probable EC.
- 4 pacients amb citometria/depòsits – empitjoren clínicament: SGNC.
- 2 pacients amb citometria/depòsits – no empitjoren clínicament: SGNC transitòria

 Depòsits tTG2+



CONCLUSIONS

- ✓ Aquest estudi confirma l'existència de SGNC d'acord amb els criteris diagnòstics actuals i demostra la relació amb la ingesta de gluten en el subgrup de pacients DQ2/8+ amb lesió tipus Marsh 1.
- ✓ D'altra banda, se suggereix que la presència de depòsits de tTG IgA i l'augment de LIEs CDR+TCRgamma/delta+ podria ser d'ajuda per identificar un subgrup de pacients 'celiac-lite'.

(Ajuda a l'Investigació de la Fundación Mutua Madrileña)