

Doença celíaca do adulto: um caso representativo dos novos conceitos da doença

Adult coeliac disease: a clinical case report representative of the new concepts concerning this disease

Eugénia Silva*, Paulo Marcelino**

Resumo

A doença celíaca é uma enteropatia de sensibilidade ao glúten, classicamente vista como uma síndrome de malabsorção típica. Actualmente, com a introdução dos teste serológicos de detecção da doença, a sua epidemiologia clínica modificou-se radicalmente. O conceito clássico é assim alterado, sendo hoje considerada uma doença do adulto largamente assintomática ou com manifestações clínicas mínimas e inespecíficas.

O caso clínico apresentado pelos autores é um excelente exemplo da recente mudança de conceitos desta doença.

Palavras chave: doença celíaca, anemia, adultos

Abstract

Celiac disease is a disorder of the small intestine that occurs as a malabsorption syndrome due to intolerance to gluten. Presently, with a number of new serologic tests, specific and sensitive for the diagnosis, the epidemiological aspects of this disease have changed radically. It is now considered a disease of adults, with asymptomatic or minimal, non-specific clinical features.

This clinical case report is an excellent example of the recent changes concerning the features of this disease.

Palavras-chave: celiac disease, anemia, adults

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

Hospital de Curry Cabral, Unidade de Cuidados Intensivos

Recebido para publicação a 28/07/03

Introdução

A doença celíaca é uma enteropatia inflamatória de hipersensibilidade ao glúten, de natureza auto-imune, precipitada pela ingestão desta proteína por pessoas geneticamente predispostas.¹ A transglutaminase tecidual, enzima que metaboliza os resíduos de glutamina transformando-os em péptidos de gliadina desaminados, presente no endomísio do epitélio intestinal, é o principal antigénio envolvido.²

Pela disponibilidade e facilidade de execução de exames serológicos, e de acordo com inúmeros estudos publicados,^{3,4,5} a prevalência da doença é muito superior à anteriormente admitida, uma vez que muitos casos não serão diagnosticados pela escassez ou mesmo ausência de sintomas, sendo este o paradigma que modificou todo o conceito da doença. No adulto, a anemia ferropénica não explicada, a fadiga crónica, as queixas dispépticas inespecíficas ou a alteração das provas de função hepática (elevação das transaminases) podem ser as únicas manifestações.^{1,5,6}

Actualmente o diagnóstico serológico da doença é simples e passa pela determinação dos anticorpos antiendomísio, antigliadina e antitransglutaminase, não sendo consensual qual destes será de 1ª linha.^{7,8,9,10} Na realidade, em inúmeros estudos realizados são utilizados em simultâneo,¹¹ havendo quem defenda que a utilização de um único marcador é insuficiente no diagnóstico.¹² Em doentes com deficiência selectiva de Ig A, relativamente frequente na população geral (1/400), a associação com a doença celíaca é comum. Uma vez que no rastreio da mesma são utilizados os anticorpos antigliadina Ig A, deverão ser apenas pesquisados anticorpos anti-reticulina da classe Ig G, em sua substituição, nos doentes com este défice.¹³

O *screening* serológico da doença deve ser proposto aos indivíduos de maior risco para doença celíaca, nomeadamente aos que têm história familiar de doença celíaca ou de diabetes tipo I e aos que apresentem queixas de diarreia crónica, anemia inexplicada, fadiga crónica ou perda de peso sem causa aparente.¹

As alterações histológicas do epitélio intestinal são típicas e caracterizam-se por atrofia vilosa da mucosa do intestino delgado e infiltrados linfocitários. No entanto, alguns estudos defendem que na doença ligeira ou moderada estas alterações podem não ser evidentes ou ser inespecíficas na endoscopia.^{5,14,15} Se a extensão de intestino afectado for reduzida, a biopsia pode não interessar tecido afectado.

A doença celíaca associa-se com frequência a outras patologias, na sua maioria do foro auto-imune, entre as quais a diabetes mellitus tipo I¹⁶, a cirrose biliar primária, a colangite auto-imune^{17,18}, as doenças auto-imunes da tiróide¹⁹ e as doenças reumatológicas.²⁰ Alguns estudos apontam para incidências de até 40% de doentes com patologia associada.^{21,22}

A dermatite herpetiforme, uma doença cutânea caracterizada por depósitos granulares de Ig A na membrana basal

da pele, parece ser uma forma de intolerância ao glúten. A maioria destes doentes apresenta alterações da mucosa intestinal semelhantes às da doença celíaca.¹³

Está também descrito maior risco de aparecimento de neoplasias, nomeadamente linfoma não-Hodgkin²³ e carcinoma do cólon, esófago, pâncreas ou hepatobiliar.^{2,24}

Esta associação parece estar relacionada com anomalias do sistema HLA, havendo uma grande prevalência de indivíduos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 com doença celíaca.^{25,26}

Com restrição de glúten da dieta as queixas desaparecem, as lesões da mucosa intestinal regridem progressivamente e os marcadores serológicos diminuem de título podendo deixar de ser detectáveis.

Caso clínico

Sexo feminino, de 50 anos, raça negra (‘‘mestiça’’), natural de Cabo Verde, residente em Portugal há 18 anos, empregada doméstica.

A doente recorreu à Consulta de Medicina por história de anemia ferropénica (*Quadro I*) detectada em análises de rotina 5 anos antes, sob terapêutica com ferro oral desde então, sem melhoria (mantinha hemoglobina de 7-8 g/dl). Na altura do diagnóstico, esteve internada num Serviço de Medicina de um hospital de Lisboa, para estudo etiológico, tendo realizado múltiplos exames (endoscopia digestiva alta, colonoscopia, trânsito intestinal, clister opaco, TAC toraco-abdominopélvica, investigação ginecológica, entre outros) que foram inconclusivos. Teve alta com o diagnóstico de anemia ferropénica, com indicação para continuar a ser seguida em consulta de Ginecologia. A doente referia ainda sensação de enfartamento pós-prandial ocasional e distensão abdominal esporádica.

Negava história familiar de anemia ou icterícia e perdas hemáticas de qualquer natureza. Negava doença febril prolongada, perda ponderal, fadiga, alterações do trânsito intestinal (nomeadamente diarreia) ou doação de sangue.

Dos antecedentes pessoais salientava-se apenas mioma uterino diagnosticado há quatro anos (de 22 mm), com seguimento em Ginecologia, medicada com terapêutica hormonal, tendo menstruações normais.

No exame objectivo havia a salientar: um bom estado geral e de nutrição e palidez das mucosas. Ausência de adenopatias.

Tensão arterial: 149/100 mmHg (medida no membro superior direito). Pulso: 85 ppm, r.r.a.

Auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações. Abdómen sem alterações. Exame neurológico sem alterações.

A avaliação analítica inicial mostrou uma anemia microcítica e hipocrômica, com função renal e hepática normais. O estudo do metabolismo do ferro mostrou uma depleção importante dos depósitos de ferro e níveis de ácido fólico e vitamina B12 normais (*Quadro I*). A electroforese das hemoglobinas foi normal. A pesquisa de sangue oculto nas fezes foi negativa. O estudo para doenças auto-imunes, que

consistiu na pesquisa de ANA, Anti-DNA DS, anticorpos anti-nucleolares, ANCA, ASMA, anticorpos antimitocôndria e anti-LKM, foi negativo.

Procedeu-se ao pedido de endoscopia digestiva alta, que foi normal, e a biopsia do duodeno também não revelou alterações.

Realizou ainda densitometria óssea, que foi normal.

O estudo serológico da doença celíaca revelou níveis de Ac anti gliadina IgA > 1/100 e de Ac anti-endomísio negativo. Os Ac antitransglutaminase (só disponíveis em 2003) foram também negativos. Não se comprovou a expressão do gene DQ2 e DQ8 do sistema HLA.

Assumindo provável doença celíaca, a doente foi referenciada à Consulta de Imuno-Hemoterapia, para terapêutica com ferro endovenoso que manteve entre Março e Setembro de 2002, num total de 15 ampolas de ferro administrado. Na mesma altura foi também referenciada à Consulta de Dietética, para ensino de dieta sem glúten.

Após o início da dieta desapareceram as queixas dispépticas.

Os valores de hemoglobina e os depósitos de ferro recuperaram progressivamente (*Quadro I*), apresentando actualmente (Março/03) hemoglobina de 13,5 g/dl (6 meses após suspensão de terapêutica com ferro endovenoso).

Os níveis séricos do anticorpo anti gliadina baixaram progressivamente com a dieta.

Foi também despistada a doença na filha, tendo sido negativa a pesquisa de todos os anticorpos de rastreio.

Discussão

O presente caso mostrou-se representativo dos novos conceitos de doença celíaca, sem os quadros de malabsorção sistémica grave típicos, mas caracterizando-se por uma clínica mais pobre e inespecífica. A identificação destes casos só se tornou possível pela disponibilidade dos meios de diagnóstico serológicos, que revolucionaram os dados epidemiológicos da doença. Assim, são hoje reconhecidas as formas assintomáticas da doença, obrigando a que no diagnóstico diferencial da anemia ferropénica do adulto deva sempre considerar-se a doença celíaca. Este caso torna-se mais pertinente atendendo a que a doente esteve internada num Serviço de Medicina e fez terapêutica com ferro oral durante cinco anos.

A doença celíaca parece ser rara na raça negra,²⁷ possivelmente por não existirem estudos suficientes que investiguem esta associação. Sendo a doente ‘‘mestiça’’, mais dificilmente se encontram descrições sobre a imunologia ou genética específica destes casos em particular.

Relativamente aos marcadores da doença, é sabido que na doença ligeira (ou silenciosa, como a denominam alguns autores^{1,15}) são frequentes os falsos-negativos na detecção de anticorpos anti-endomísio e antitransglutaminase.² Poderá ser esta a situação da doente apresentada.

A especificidade e a sensibilidade do Ac anti-endomísio

IgA (pelo método ELISA) são de 97-100% e de 85-98%, respectivamente, que serão também os valores aproximados para o Ac anti-transglutaminase tecidual.⁹ O Ac anti gliadina terá menor sensibilidade (75-90%) e menor especificidade (82-95%) mas é o melhor marcador na monitorização da dieta sem glúten.¹¹ Todos eles diminuem com a restrição de glúten, acabando por ficar indetectáveis após 3 a 6 meses de dieta.²

Embora os resultados falsos-positivos sejam raros, os falsos-negativos na determinação de anti-endomísio e antitransglutaminase ocorrem nas enteropatias ligeiras e em doentes com défice de IgA.²

Outra curiosidade deste caso é o facto de a doente só ter manifestado a doença após a vinda para Portugal, coincidindo com a exposição ao glúten (ausente da dieta tradicional da sua terra de origem).

Não se demonstraram as alterações histológicas típicas. Admitimos que a biopsia não foi realizada no local onde estas alterações se poderiam encontrar, dado que a absorção do ferro tem lugar no íleon proximal²⁸, local de difícil acesso à técnica endoscópica.

Durante o estudo de síndrome de malabsorção procurou-se excluir também deficiente absorção de cálcio, situação frequentemente associada a estas formas ligeiras da doença e que condiciona o aparecimento precoce de osteoporose grave^{2,28}.

A prova da d-xilose e o teste de Schilling, realizados habitualmente no estudo da malabsorção, não teriam significado diagnóstico neste contexto. Em doentes com lesões mínimas da mucosa intestinal (que admitimos ser o caso da doente em questão) a prova da d-xilose é negativa.² Não havendo qualquer evidência de deficiência de vitamina B12 ou de problemas de absorção no íleon terminal, não seria lógica a realização do segundo teste.

Perante a forte sugestão de doença celíaca, dada pela história da doente e pela forte positividade dos anticorpos anti gliadina, o diagnóstico definitivo ficou estabelecido pela resposta à dieta sem glúten. Neste momento, estando a doente sem terapêutica com ferro há já seis meses, não só recuperou como mantém valores de hemoglobina

Quadro I – Evolução dos valores de hemoglobina e depósitos de ferro

	Janeiro / 2002	Novembro / 2002	Janeiro / 2003
Hemoglobina (12-16 g/dl)	8	11,9	13,1
Ferro (59-158 µg/dl)	20	82	90
Transferrina (200-400 mg/dl)	456	237	230
Ferritina (23.9-336.2 ng/dl)	2,9	61,4	76,3
CTFF (297-504 µg/dl)	579	301	292
Taxa de saturação (%)		27,7	31,3
Vitamina B12 (180-914 pg/dl)	180	–	–
Ác. Fólico (3-17 ng/dl)	5,6	–	–

Quadro II – Evolução dos marcadores serológicos de doença celíaca

	Janeiro / 2002	Novembro / 2002	Janeiro / 2003
Ac anti gliadina IgA	> 1/100	65,4	64,6
Ac anti gliadina IgG	Negativo	Negativo	Negativo
Ac anti endomísio	Negativo	Negativo	Negativo
Ac antitransglutaminase	–	–	Negativo

normais. Mantém também descida dos títulos de anticorpo anti gliadina.

A dieta sem glúten melhora a qualidade de vida,²⁹ embora se observem persistência das alterações histológicas em cerca de 10% dos doentes,³⁰ devendo-se considerar que a não observação da dieta, a própria refractariedade da doença e os diagnósticos incorrectos como causas de falência terapêutica.³¹

Bibliografia

1. Nelsen DA. Gluten sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. *Am Fam Physician* 2002; 15; 66 (12): 2259-2266.
2. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346 (3): 180-188.
3. Neuhausen SL, Feolo M, Camp NJ et al. Genome-wide linkage analysis for celiac disease in North American families. *Am J Med Genet* 2002;22:1-9.
4. Rutz R, Ritzler E, Fierz W et al. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002 26; 132:43-47.
5. Ransford RA, Hayes M, Palmer M et al. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:228-233.
6. Carroccio A, Di Prima L, Falci C et al. Predictive value of serological tests in the diagnosis of celiac disease. *Ann Ital Med Int* 2002; 17 (2): 102-107.
7. Clemente MG, Musu MP, Frau F et al. Antitissue transglutaminase antibodies outside celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol* 2002;34:31-34.
8. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:2700-2704.
9. Shamir R, Eliakim R, Lahat N et al. ELISA of antiendomysial antibodies

- in the diagnosis of celiac disease: tissue transglutaminase antibodies. *Isr Med Assoc J* 2002; 4:594-596.
10. Carroccio R, Vitale G, Di Prima L et al. Comparison of antitransglutaminase ELISAs and antiendomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem* 2002; 48:1546-1550.
 11. Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B et al. Value of screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (11): 2785-2790.
 12. Shamir R, Lerner A, Shinar E et al. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (10): 2589-2594.
 13. Gasbarrini G. Má absorção intestinal e síndromes clínicas associados. *In* Quina MG, "Gastroenterologia Clínica", Ed. Lidel. Lisboa 2000: 449-470.
 14. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (4): 933-938.
 15. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Gigliobianco A. Endoscopic features of celiac disease in adults and their correlation with age, histological damage and clinical form of the disease. *Endoscopy* 2002; 34 (10): 787-792.
 16. Barera G, Bonfati R, Viscardi M et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatric* 2002; 109: 952-954.
 17. Sedlack RE, Smyrk TC, Czaja AJ, Talwalkar JA. Celiac disease-associated autoimmune cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (12): 3196-3198.
 18. Volta U, Rodrigo L, Granito A et al. Celiac disease in cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2609-2613.
 19. Hakanen M, Luotola K, Salmi J et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2631-2635.
 20. Feighery C. Coeliac disease. *BMJ* 1999; 319: 236-239.
 21. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5459-5458.
 22. Vogelsang H, Propst A, Dragosics B, Granditsch G. Diagnosis and therapy of celiac disease in adolescence and adulthood. *Z Gastroenterol* 2002; 40 (7): I-VII.
 23. Catassi C, Fabiani E, Corrao G et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002;287:413-419.
 24. Askling J, Linet M, Gridley G et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiforme. *Gastroenterology* 2002; 123 (5): 1428-1435.
 25. Collin P, Syrjanen J, Partanen J, Pasternack A et al. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (10): 2486-2488.
 26. Garrote J, Arranz E, Telleria JJ et al. TNF alpha and LT alpha gene polymorphisms as additional markers of celiac disease susceptibility in a DQ-2 positive population. *Immunogenetics* 2002;54:596-598.
 27. Blanco Rabasa E, Sagaro Gonzalez E, Fragoso Arbelo T, Castaneda Guillot C et al. Demonstration of celiac disease in Cuba. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1980 Jul-Aug; 37 (4): 587-597.
 28. Harrison's Principles of Internal Medicine 15th edition. McGraw-Hill 2001: 661.
 29. Mustalathi K, Lohiniemi S, Collin P et al. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff Clin Pract* 2002;5:105-113.
 30. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002;118:459-463.
 31. Abulkarim As, Bugart LJ, See J et al. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systemic approach. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2016-2021.