
Caso Clínico / Clinical Case

DOENÇA CELÍACA NO ADULTO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICOA. SOUSA MACHADO¹, A. VASCONCELOS TEIXEIRA¹, H. CARDOSO¹, D. CRUZ², M. E. PAIVA², F. TAVARELA-VELOSO¹**Resumo**

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, caucasiano, com 20 anos de idade, sem antecedentes patológicos ou familiares de relevo, com história de diarreia crónica, dores articulares e emagrecimento. A avaliação laboratorial revelou alte-rações sugestivas de má absorção. Foi diagnosticada doença celíaca com base em achados serológicos, endoscópicos e histológicos. A instituição de dieta sem glúten acompanhou-se de recuperação do estado geral e correção das alterações analíticas.

Summary

The authors present the case of a 20 year old male Caucasian with no relevant personal or family history of disease, who presented with a history of diarrhoea, joint pain and weight loss. Laboratory findings pointed to malabsorption. Celiac disease was diagnosed based on endoscopic, histological and serological findings. He gradually recovered both clinically and in terms of laboratory values, after being started on a gluten-free diet.

*GE - J Port Gastroenterol 2006, 13: 139-143***INTRODUÇÃO**

A doença celíaca ou enteropatia sensível ao glúten caracteriza-se por má absorção crónica resultante da exposição do intestino delgado ao glúten, em doentes com predisposição genética. Foi considerada, durante muitos anos, uma doença pediátrica. No entanto, o seu diagnóstico em adultos tem sido cada vez mais frequente, pelo que actualmente se considera que pode ocorrer em qualquer idade. A prevalência é diferente conforme os países, variando entre 1:152 a 1:300, quer na Europa, quer nos Estados Unidos da América (1). O facto da apresentação ser muito variável, desde casos típicos de má absorção e desnutrição até formas mais discretas e inespecíficas (por vezes sem qualquer manifestação gastrointestinal), pode subvalorizar o seu diagnóstico. A disponibilidade actual de marcadores serológicos com elevada sensibilidade e especificidade, permitindo efectuar um despiste em doentes com sintomas inespecíficos, poderá no futuro, alterar a prevalência da doença. A biopsia intestinal continua a ser indispensável para a confirmação do diagnóstico (1), sendo característica a perda da arquitectura vilositária, com atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas e infiltrado da lâmina própria por células inflamatórias. O tratamento exige dieta sem glúten, devendo ser supervisionada por nutricionista. O seguimento é muito importante pelo risco de complicações a longo prazo.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 20 anos, estudante, caucasiano, natural e residente em Ponte de Lima. Saudável até Novembro de 2003, altura em que recorre ao médico assistente por diarreia aquosa, mais de 10 dejectos/dia, surgindo igualmente durante a noite, sem sangue ou muco, mas por vezes com restos alimentares, associada a dores articulares (de predomínio nos joelhos e tornozelos), edemas dos membros inferiores e emagrecimento (cerca de 10 kgs em 1 mês - de 66 Kgs para 56 Kgs - IMC: 17,28kg/m²). Ao exame objectivo apresentava-se emagrecido, com secura da pele e mucosas. Sem icterícia. A tiróide era palpável, com características normais. Sem alterações na auscultação pulmonar e cardíaca. O abdómen apresentava timpanismo generalizado à percussão, sem evidência de massas palpáveis. Edema bilateral dos membros inferiores com *godet*. Não foram identificadas adenomegalias cervicais, axilares ou inguinais de significado clínico. Não foram identificadas lesões cutâneas ou alterações das fâneras.

O doente foi internado na Unidade de Gastroenterologia do Hospital de São João, para estudo.

A avaliação laboratorial revelou anemia (Hgb: 10,7g/dl) normocrómica e normocítica; Htc: 33,3%; VGM: 76,4fl; GB: 4320; Plt: 273000 e elevação da VS (40mm/1^h). A Prot C reactiva encontrava-se elevada (49,4mg/L). Do ionograma apenas a realçar hipocaliémia (3,9mEq/L).

(1) Serviço de Gastroenterologia do Hospital de São João, Porto, Portugal.
(2) Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de São João, Porto, Portugal.

Quadro 1 - Resumo das alterações analíticas iniciais

Anemia normocrômica/normocítica

Velocidade de sedimentação ↑

Prot C reactiva ↑

Hipoproteinemia com hipoalbuminemia

Ácido fólico e ferro sérico ↓

K⁺ e Ca²⁺ ↓

Tempo de Quick ↑↑

Anticorpos anti-transglutaminase ↑↑

α1 - anti-tripsina ↑

Ácido fólico baixo (1,4 ng/mL). Glicose em jejum, ureia, creatinina, bilirrubinas e enzimas de citólise hepática normais. Apresentava hipoproteinemia (56,3 g/l) com hipoalbumina (30,7 g/l). Colesterol total e triglicerídeos normais. O estudo da coagulação revelou elevação muito acentuada do tempo de Quick (132,4 seg).

As serologias para os vírus de hepatite B, C, HIV, CMV e HSV, bem como as reacções de TPHA e Widal foram negativas. O exame bacteriológico e parasitológico de fezes, com pesquisa de toxina de *Clostridium Difficile*, foram negativos.

Os anticorpos anti-gliadina foram normais (2,2 mgA/L), mas os anticorpos anti-transglutaminase encontravam-se muito elevados (198,7 UA).

Apresentava valores de ceruloplasmina e ferritina dentro dos parâmetros normais I; α1 - antitripsina elevada (212,0 mg/dl); e transferrina discretamente baixa (128 mg/dl).



Figura 1 - Rx abdominal simples - níveis hidroaéreos no intestino delgado.

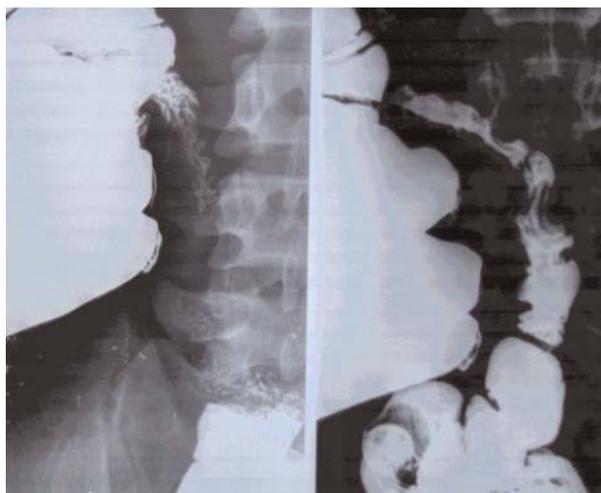


Figura 2 - Radiografia do delgado - sem alterações do padrão mucoso.

Os anticorpos anti-nucleares, anti-LKM, anti-mitocondriais e anti-músculo liso eram negativos.

Numa avaliação imageológica inicial o doente realizou ecografia abdominal, Rx de tórax e abdominal simples de pé. A ecografia abdominal mostrou "distensão marcada de todo o quadro intestinal delgado associado a hipercinésia. Não há evidência de espessamento da parede das ansas, nomeadamente na região do íleon terminal (...)". O Rx de tórax não evidenciou alterações pleuro-parenquimatosas de relevo. O Rx abdominal simples revelou a presença de níveis hidroaéreos do intestino delgado (Figura 1).

Ao fim de 3 dias de internamento, realizou uma radiografia do intestino delgado que não detectou quaisquer alterações do padrão mucoso (Figura 2)

A endoscopia digestiva alta evidenciou "desnudamento e apagamento das pregas em DII e DIII", tendo sido efectuadas biopsias.

A colonoscopia total foi normal.

O estudo anatomopatológico do produto de biopsia duodenal revelou "retalhos de mucosa totalmente desprovidos de vilosidades e com marcada hiperplasia das criptas. No corion observa-se infiltrado inflamatório polimórfico, de predomínio linfo-plasmocitário" (Figuras 3A e 3B).

O diagnóstico de doença celíaca baseou-se na história clínica, nos resultados serológicos, endoscópicos e histológicos.

Foi decidido iniciar dieta livre de glúten, tendo ocorrido uma normalização progressiva do trânsito intestinal, do estado geral e dos parâmetros analíticos (Quadro 2).

Actualmente (cerca de 2 anos de *follow-up*), o doente cumpre rigorosamente uma dieta livre de glúten, está assintomático e pesa 76kg.

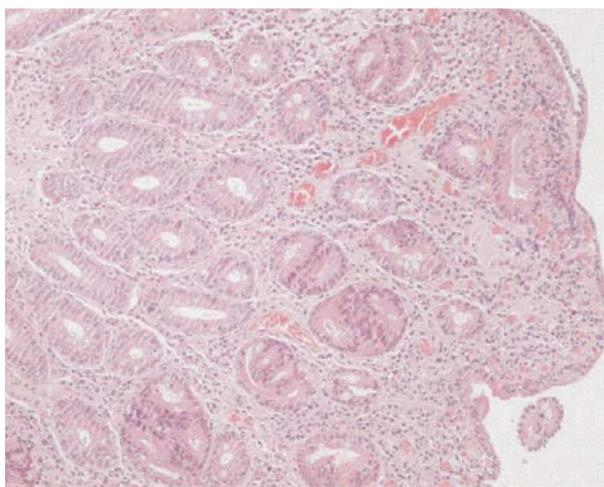


Figura 3A - Histologia (HE - 50X) : mucosa duodenal desprovida de vilosidades.

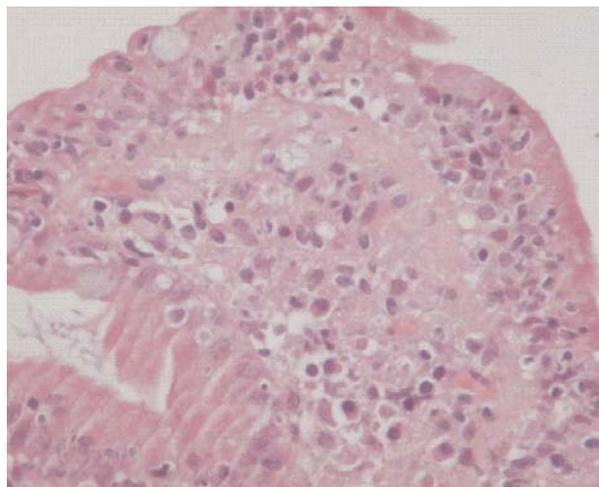


Figura 3B - Histologia (HE - 100X) : infiltrado inflamatório polimórfico.

DISCUSSÃO

A doença celíaca foi descrita pela primeira vez por Samuel Gee em 1888, num artigo intitulado "On the Coeliac Affection". No entanto, uma descrição semelhante, atribuída a Aretaeus de Cappadochia (2), de um síndrome crónico de mal-absorção, remonta a tempos mais longínquos (segundo século D.C.). Willem Dick (um pediatra holandês) reconheceu a associação entre a ingestão de pão e cereais e a recorrência de diarreia em alguns dos seus doentes (3, 4). Este médico apercebeu-se que, no decurso da 2ª Grande Guerra, alguns dos seus

pacientes melhoraram. Atribuiu o facto à escassez de certos produtos alimentares (nomeadamente o pão), visto que com o fim da guerra e a normalização dos hábitos alimentares, os sintomas recidivaram. Estas observações estiveram na base da criação de dietas baseadas em fruta, batatas, milho e leite. Juntamente com Van Kamer, Dick fez estudos controlados em que expôs crianças com doença celíaca a determinadas dietas (contendo cereais) e mediu o peso e gordura fecais como índices de má absorção (5).

A lesão característica da doença celíaca foi descrita pela primeira vez em 1954 e caracterizada por: "inflamação da mucosa, hiperplasia de criptas e atrofia das vilosidades" (6). A descrição, que se mantém válida até aos nossos dias, é perfeitamente reproduzida nos achados anatomopatológicos do caso em questão.

A doença celíaca era considerada uma doença pediátrica, rara, mais frequente nos países da Europa do Norte, atingindo 1: 4000 a 1: 8000 indivíduos. No entanto, o diagnóstico era baseado unicamente nos casos de apresentação típica, com sinais e sintomas clássicos de mal absorção.

Verificaram-se alterações significativas a partir da década de 70. A descrição de casos oligossintomáticos e a possibilidade de determinação dos níveis séricos dos anticorpos (IgA) anti-gliadina e anti-endomísio, protagonizaram uma mudança radical (7, 8, 9), conceptualizada no chamado "modelo do iceberg". Estima-se que possam haver 10 a 100 indivíduos não diagnosticados para cada diagnóstico estabelecido, o que significa que os diagnósticos clínicos poderão ser apenas a "ponta do iceberg".

Classicamente a doença é definida por alteração marcada da arquitectura vilositária, sinais e sintomas de má absorção (esteatorreia, perda de peso, sinais de deficiên-

Quadro II - Evolução analítica

Avaliação analítica	Inicial	6 meses após
Hemoglobina (N: 13 - 18 g/dl)	10,7	13,8
VG (N: 43 - 55 %)	33,3	39
VS (N: 0 - 15 mm/1 ^h)	40	12
Prot C reactiva (N: < 3 mg/L)	49,4	2,9
K+ / Ca2+ (N: 3,5 - 5,1 mEq/L / N: 4,2 - 5,1 mEq/L)	3,0 / 3,9	3,8 / 4,2
Prot totais (N: 64 - 83 g/L)	56,3	68
Albumina (N: 38 - 51 g/L)	30,7	39
Tempo de Quick (N: 10,5 - 13,6 seg)	132,4	13,5
Anticorpos anti-gliadina (N: < 3 mgA/L)	2,2	2,1
Anticorpos anti-transglutaminase (N: < 20 UA)	198,7	22
Imunoglobulina G (N: 650 - 1500 mg/dl)	1220	
Imunoglobulina A (N: 78 - 312 mg/dl)	245	
Imunoglobulina M (N: 55 - 300 mg/dl)	59	

cias vitamínicas ou de nutrientes), com resolução de ambos após dieta livre de glúten (normalmente em semanas a meses). O caso clínico apresenta estas alterações endoscópicas e histológicas na mucosa duodenal, traduzindo-se clinicamente num síndrome de má absorção que, pela alimentação parentérica inicial (3 dias) e, posteriormente com dieta livre de glúten, apresentou uma recuperação rápida, perceptível no internamento e comprovada ao fim de 6 meses na consulta externa.

A gravidade das lesões intestinais não tem correlação obrigatória com a intensidade e frequência dos sintomas. As alterações morfológicas predominam no jejuno proximal e, sob o ponto de vista histológico (10), as lesões podem ir desde infiltrado linfocitário intra-epitelial (tipo 0) a atrofia total da mucosa com perda total de vilosidades e hiperplasia de criptas (tipo 3); as lesões tipo 4 são idênticas às do tipo 3, com hipoplasia da lâmina própria, como se verifica no linfoma de células T.

Actualmente reconhecem-se outras formas de doença celíaca: latente e potencial (11, 12).

A forma latente é caracterizada por mucosa jejunal normal em indivíduos com poucos ou nenhuns sintomas e que mantêm uma dieta contendo glúten. Esta forma pode apresentar duas variantes; por um lado, a forma em que a doença esteve presente na infância (não diagnosticada), houve recuperação, mantendo-se posteriormente silenciosa mesmo com dieta normal. Por outro lado, uma forma com mucosa normal num período precoce da vida, com dieta normal, mas em que a doença se desenvolve mais tardiamente. O caso descrito parece incluir-se nesta segunda forma. Trata-se de um indivíduo de 20 anos, sem antecedentes patológicos de relevo, com crescimento e desenvolvimento normais na infância, com evolução estado-ponderal normal que, de forma súbita, desenvolve um quadro de má-absorção com repercussão geral.

Na forma potencial, os indivíduos nunca tiveram achados histológicos consistentes com doença celíaca, mas apresentam alterações serológicas características da doença (ex. IgA anti-gliadina ou anti-endomísio positivos). Normalmente têm familiares portadores de doença celíaca e apresentam predisposição genética sendo de especial importância os antígenos de histocompatibilidade HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (13, 14).

O *screening* serológico permitiu o diagnóstico em muitos indivíduos com sintomas *minor* ou inespecíficos (15, 16, 17), como fadiga e anemia ferropénica, ou com manifestações não-gastroenterológicas, como artrite, doença neuropsiquiátrica (ataxia, depressão, ansiedade, epilepsia) (18, 19, 20), diminuição da densidade óssea (o risco de fractura é ligeiramente superior à população normal), (21) ou hipoesplenismo (de causa desconheci-

da, tendo sido sugerida a vacinação anti-pneumocócica profiláctica) (22, 23).

O diagnóstico da doença subclínica é muito importante, pois estes indivíduos correm também risco de desenvolvimento de patologia maligna (apesar de inferior ao dos indivíduos com sintomas clássicos, é superior ao da população geral) (24,25), de défices nutricionais, de doenças auto-imunes (o risco é directamente proporcional ao tempo de evolução da doença sem diagnóstico) (26) e, as mulheres, de terem filhos de baixo peso (27). Perante estes pressupostos e a disponibilidade actual de um *screening* serológico simples e cómodo, com elevada sensibilidade e especificidade (anticorpos anti-endomísio e, sobretudo anti-transglutaminase), é legítimo perguntar se este *screening* deverá ser feito em todos os indivíduos assintomáticos, o que não foi, até ao momento, demonstrado. Temos de considerar que indivíduos assintomáticos podem não estar muito receptivos a dieta livre de glúten e, por outro lado, o efeito psicológico que o diagnóstico de uma doença crónica exerce sobre um indivíduo que se sente saudável, pode ser muito negativo. Assim sendo, parece legítimo reservar esse estudo para exclusão do diagnóstico em casos de baixa probabilidade, quando existe forte probabilidade ou para monitorizar a adesão e resposta à terapêutica.

O tratamento baseia-se em conselhos dietéticos ("dieta livre de glúten") e avaliação de défices nutricionais (incluindo a prevenção de perda de massa óssea). É importante a monitorização da resposta à dieta sem glúten e a avaliação de doentes não-respondedores. Uma vez que a restrição de glúten implica uma mudança radical nos hábitos alimentares e de vida, alguns autores admitem que doentes, nomeadamente os assintomáticos ou os diagnosticados por *screening* serológico, possam incluir pequenas quantidades de alimentos contendo glúten na sua dieta. Aparentemente, a tolerância ao glúten é muito variável e, enquanto alguns toleram a reintrodução de pequenas quantidades de glúten após atingirem a remissão, outros são altamente sensíveis, mesmo a pequenas quantidades. Apesar da grande variabilidade de respostas, os argumentos apresentados relativamente a uma evolução potencialmente negativa encorajam a adesão a uma dieta completamente livre de glúten. A excepção poderá considerar-se nos indivíduos com doença latente (com IgA anti-endomísio mas com mucosa normal), desde que devidamente monitorizados e imediatamente rebiopsados se os sintomas surgirem.

A resposta à terapêutica deve ser sinónimo de melhoria clínica, laboratorial e histológica. Só desta forma é possível prevenir as complicações neoplásicas e não-neoplásicas associadas à doença celíaca. Muito embora apresentem um importante papel no diagnóstico, vários

estudos têm levantado dúvidas relativamente à fiabilidade da serologia no seguimento, dispensando a endoscopia e biopsia. Tanto os anticorpos anti-endomísio como os anti-transglutaminase podem ser negativos não havendo ainda "cura histológica", assim como podem falhar na detecção de situações de má adesão ocasional à dieta (28). Desta forma, parece-nos conveniente que o seguimento destes doentes, à semelhança do diagnóstico, avalie parâmetros clínicos, analíticos e periodicamente histológicos.

A maioria dos doentes responde a uma dieta rigorosa. A falência de tratamento está habitualmente dependente de má adesão ou ingestão inadvertida de glúten. Excluídas estas possibilidades torna-se imperativo reavaliar a situação e considerar diagnósticos diferenciais como intolerância à lactose, intestino irritável, proliferação bacteriana, sprue refractário, jejunité ulcerativa e linfoma intestinal.

Correspondência:

Artur Sousa Machado

Serviço de Gastrenterologia do Hospital de São João

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Telefone: 225 512 100

e-mail: arturism@net.sapo.pt

BIBLIOGRAFIA:

- Farrel RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346 (3): 180-7.
- Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298: 527-36.
- Dicke WK. Simple dietary treatment of the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941; 85: 1715.
- Dicke WK, Van de Kamer JH, Weyers HA. Celiac disease II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of celiac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42: 34-42.
- Van de Kamer JH, Weyers HA, Dicke WK. Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42: 223-31.
- Paulley LW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. *Br Med J* 1954; 2: 1318-21.
- Fasano A. Where have all the American celiacs gone?. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 20-4.
- Not T, Horvath K, Hill ID. Celiac disease risk in USA: High prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 494-8.
- Ascher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in sweden. *Lancet* 1994; 344: 340-1.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
- O'Leary C, Wieneke P, Buckley S. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1463-7.
- Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N. The clinical pattern of sub-clinical silent celiac disease: An analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 691-6.
- Kagnoff MF. Celiac Disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 405-25.
- Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-43.
- Ferreira M, Davies SI, Butler M. Endomysial antibody: Is it the best screening test for coeliac disease?. *Gut* 1992; 33: 1633-7.
- Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggests that adult coeliac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12 percent. *Gut* 1994; 35: 61-4.
- Holmes GK. Non-malignant complications of celiac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 68-75.
- Addolorato G, Stefanini GF, Capristo E. Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory disease: A personality "trait" or a reactive illness?. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1513-7.
- Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA. Neuromuscular disorder as a presenting feature of celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 770-5.
- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurologic illness?. *Lancet* 1996; 347: 369-71.
- West J, Logan Rf, Card TR. Fracture risk in people with celiac disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 429-36.
- Schmitz F, Herzig KH, Stuber E. On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hyposplenism in celiac disease. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 192-8.
- Johnston SD, Robinson J. Fatal pneumococcal septicaemia in a celiac patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 353-4.
- Logan Rf, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 265-71.
- Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V. Mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356-61.
- Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
- Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with celiac disease: A nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2435-40.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in Assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2003; 37: 387-391.