

NOVOS ASPECTOS DIAGNÓSTICOS DA DOENÇA CELÍACA NEW DIAGNOSIS ASPECTS ON CELIAC DISEASE

Guilherme Lippi Ciantelli¹, Alexandre Minetto Brabo¹, Maurício Minata¹,
Monique Moron Munhoz¹, Rafael Birelo Martins¹, Ronaldo Antonio Borghesi²

RESUMO

A doença celíaca é uma intolerância permanente ao glúten caracterizada por inflamação da mucosa, atrofia vilosa e hiperplasia das criptas do intestino delgado, com consequente má-absorção nutricional em indivíduos geneticamente suscetíveis. Sua prevalência varia de 0,5% a 5,6% em diferentes regiões. Tendo em vista ainda haver discussões quanto ao seu diagnóstico, os autores relatam neste artigo as atualizações na literatura sobre o diagnóstico clínico e laboratorial da doença celíaca.

Descritores: doença celíaca, diagnóstico precoce, glúten.

ABSTRACT

Celiac disease is a permanent gluten intolerance characterized by mucosal inflammation, villous atrophy and crypt hyperplasia of the small bowel, which causes nutrient malabsorption in genetically susceptible individuals. Its prevalence ranges from 0.5% to 5.6% in different regions. Considering its diagnosis is still controversial, the authors have prepared an update on celiac disease's clinical and laboratorial diagnosis.

Key-words: celiac disease, early diagnosis, glutens.

INTRODUÇÃO

Atualmente, tem-se a concepção de que a doença celíaca (DC) é uma intolerância permanente ao glúten, sendo caracterizada por inflamação da mucosa, atrofia vilosa e hiperplasia das criptas do intestino delgado, com consequente má-absorção nutricional em indivíduos geneticamente suscetíveis.¹

A verdadeira prevalência da DC é difícil de ser estimada pela sua apresentação clínica variável. Estudos realizados principalmente na Europa e Estados Unidos encontraram uma prevalência de 0,5% a 1%.² No entanto, índices menores foram encontrados na Alemanha e Croácia (0,2%), e os maiores já relatados (5,6%) foram em tribos do norte da África.³ No Brasil, estudos recentes entre doadores de sangue demonstraram prevalência de 1/273 a 1/214.⁴

Existe também uma discussão quanto à distribuição entre os gêneros. Alguns autores admitem que a incidência é maior no sexo feminino, chegando a 2:1, mas outros apontam uma incidência semelhante entre os sexos.^{5,6}

A DC pode surgir em qualquer idade, sendo que 20% dos casos diagnosticados são encontrados na população idosa. Um estudo em gêmeos demonstrou concordância significativamente maior em monozigóticos comparados a dizigóticos, não sendo afetado por sexo ou genótipo de HLA (Complexo principal de histocompatibilidade).⁷

Deve-se considerar que peptídeos imunotóxicos do glúten apresentam algumas propriedades que os tornam resistentes a enzimas proteolíticas e são capazes de interagir com a mucosa intestinal, invadindo as barreiras epiteliais

intactas e o tecido linfóide. Eles precipitam resposta imune mediada por células T, ativando respostas imunes inatas e adaptativas que causam inflamação crônica. Por isso, o tratamento é baseado em uma dieta isenta de glúten e, para tanto, devem ser evitados alimentos a base de trigo, centeio, cevada, malte e aveia.⁸

Alguns autores consideram que a duração da exposição ao glúten é o fator determinante na velocidade de recuperação histológica nos adultos, com uma relação inversamente proporcional.⁹

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA

Informações gerais

Apesar de nos últimos anos a prevalência de DC ter aumentado em função do maior grau de suspeita clínica e melhorias na acurácia dos testes sorológicos, ainda hoje a maioria dos pacientes com DC permanece anos sem um diagnóstico concreto.

O diagnóstico de DC é complexo, já que suas apresentações clínicas são diversas. A biópsia intestinal é o padrão-ouro e continua sendo necessária para o diagnóstico de DC, mesmo que a sorologia seja positiva.¹⁰ No entanto, os achados histológicos não são específicos, por isso o diagnóstico só pode ser estabelecido após a correlação clínica.¹¹

Crítérios clínicos

A doença celíaca pode ser dividida nas formas clássica, não-clássica e assintomática. A forma clássica geralmente se manifesta nos primeiros anos de vida e seu quadro clínico é caracterizado por falta de apetite, vômitos, diarreia crônica, distensão abdominal, déficit de crescimento, diminuição do tecido celular subcutâneo, atrofia da musculatura glútea e irritabilidade. A forma não-clássica expressa quadro mono ou paucissintomático, caracterizando-se por constipação intestinal, baixa estatura, anemia, osteoporose, artralgia ou artrite, esterilidade, hipoplasia do esmalte dentário, estomatite aftosa, distúrbios neurológicos e psiquiátricos.¹² A forma assintomática pode ser diagnosticada pelos marcadores sorológicos específicos, sobretudo quando há familiares de primeiro grau que apresentem a doença.

Complicações neurológicas ocorrem em cerca de 6% a 10% dos pacientes com DC. Foram descritas relações da sensibilidade ao glúten com demência, epilepsia, neuropatia, ataxia cerebelar e leucoencefalopatia multifocal. A restrição de glúten na dieta não impede a progressão dos sintomas neurológicos.¹³

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 14, n. 2, p. 47-50, 2012

1. Acadêmico (a) do curso de Medicina - FCMS/PUC-SP

2. Professor do Depto. de Cirurgia - FCMS/PUC-SP

Recebido em 4/1/2012. Aceito para publicação em 17/4/2012.

Contato: gui_lippi@hotmail.com

A gravidez pode ser associada como fator desencadeante ou de reativação da doença celíaca. Alguns casos são descritos no período puerperal.¹⁴

Testes sorológicos

Os testes sorológicos de Anticorpos Antigliadina (AAG), Anti-reticulina (AAR), Antiendomísio (AAE) e Antitransglutaminase Tecidual (AAT) permitem levantar a possibilidade do diagnóstico nos casos suspeitos de DC e nos indivíduos assintomáticos de alto risco. Além disso, estes também têm sido cada vez mais empregados no sentido de monitorar a adesão e a resposta à dieta sem glúten.¹⁵

Os AAG, principalmente da classe IgA, foram apontados com baixa sensibilidade e especificidade, contudo a utilização conjunta deste e do AAG de classe IgG pode ser justificada na avaliação do cumprimento da dieta sem glúten, tendo em vista que estes anticorpos IgA tornam-se indetectáveis após três a seis meses de dieta apropriada e os IgGs persistem por mais tempo.¹⁶

Os AAR apresentam elevada especificidade, contudo sua sensibilidade é de 40% - 60%, sendo atualmente não mais recomendado na suspeita de DC.

Os AAE reconhecem a transglutaminase tecidual e são identificados por imunofluorescência indireta. A dosagem dos AAE de classe IgA é atualmente considerada como teste de maior sensibilidade no diagnóstico de DC, variando entre 85% - 100%.¹⁷ Contudo, a sensibilidade dos AAE encontra-se reduzida quando há presença de atrofia vilositária subtotal e também nas formas extra-intestinais e silenciosas de DC.^{17,18}

Após instituição de dieta sem glúten, estes anticorpos de classe IgA desaparecem entre 3 e 12 meses, apesar desta mudança fato não traduzir, necessariamente, uma melhora histológica do quadro, e os de classe IgG podem ter utilidade nas situações de déficit seletivo de IgA.¹⁷

Lepers *et al.* demonstraram em trabalho recente que os AAT de classe IgA apresentam sensibilidade de 95% - 100% e especificidade de 90% - 100% e diversos autores têm proposto a realização da dosagem de AAT de classe IgA, utilizando a transglutaminase humana como o exame de eleição para o diagnóstico de DC.^{17,18} Contudo é importante salientar que apesar de haver uma queda nos níveis séricos do AAT após a dieta de restrição de glúten, a sua utilização como marcador no seguimento da DC ainda não está totalmente esclarecida. E, conforme supracitado, apesar da queda do AAR e do AAE após alguns meses, estas não possuem qualquer relação com a recuperação histológica do quadro.¹⁷

Apesar dos marcadores sorológicos desempenharem um papel importante no diagnóstico precoce da DC, a maioria dos autores recomenda o "screening" somente em população de risco para o desenvolvimento desta afecção, tais como: familiares de primeiro grau de doentes celíacos, diabéticos insulino-dependentes, indivíduos com déficit de IgA, portadores de síndrome de Down e nos casos de patologia autoimune da tireoide e doença hepática crônica, em particular na cirrose biliar primária.^{16,17,19}

Shamir *et al.*, em uma análise de custo/eficácia realizada em 2006, concluíram que o rastreamento em massa feito em uma população adulta de moradores de áreas com elevada prevalência de DC é favorável, sendo os AAE os marcadores mais adequados.²⁰

Biópsia duodenal

Quanto à biópsia duodenal para o diagnóstico de DC, a mesma deve ser realizada através de endoscopia digestiva alta. O número adequado de fragmentos de biópsia está entre quatro e seis, devendo ser feitas na segunda porção duodenal ou mais distal a fim de evitar a distorção arquitetural produzida pelas glândulas de Brünner e a duodenite péptica, sendo que quatro biópsias podem fazer o diagnóstico em 100% dos casos. As alterações mucosas têm padrão salteado, demonstrado facilmente em técnica com magnificação e associada à cromoscopia.^{21,22}

O patologista deve estar familiarizado com o espectro das alterações compatíveis com DC; deve avaliar e descrever a atrofia vilositária, padrão das criptas e a infiltração linfocitária.

Atualmente, a classificação mais utilizada é feita pelos critérios propostos por Marsh, com algumas modificações.²³

Os sintomas do paciente frequentemente correlacionam-se com o grau de lesão tecidual, conforme descrito abaixo:

- Marsh I: lesão infiltrativa, arquitetura vilosa e mucosa normal, aumento de linfócitos intraepiteliais (LIE) (> 30 - 40 linfócitos por 100 enterócitos).
- Marsh II: lesão hiperplásica, semelhante ao Marsh I, mas apresenta também hiperplasia de criptas.
- Marsh III: lesão destrutiva, subdividido em IIIa - atrofia vilosa parcial; IIIb - atrofia vilosa subtotal; IIIc - atrofia vilosa total.

Em pacientes que já iniciaram a investigação sem ingerir glúten, mesmo antes da biópsia de confirmação, com alta suspeição de DC e sorologia negativa, pode ser realizado teste com dieta contendo glúten, neste caso por pelo menos quatro semanas e, posteriormente, a biópsia. Porém, alguns pacientes são respondedores tardios e podem levar anos para alterar a histologia.²⁴

Durante a endoscopia podem ser identificados os seguintes achados sugestivos de DC: pregas mucosas serrilhadas, padrão em mosaico, pregas achatadas, menor tamanho e desaparecimento das pregas com máxima insuflação.²⁵

É importante salientar que o diagnóstico histológico pode ser, muitas vezes, dificultado em virtude da distribuição focal das lesões associado ao fato que nem todas as amostras são corretamente orientadas para a interpretação da relação entre o comprimento da vilosidade e a profundidade da cripta.²⁶

Recentemente, foi conduzido um estudo prospectivo com período de seguimento de dois anos, em que foi demonstrado que, após inclusão da dieta sem glúten, a resolução endoscópica foi mais precoce que a histológica e os indivíduos situados na faixa de 15 - 60 anos apresentaram uma recuperação significativa após 12 meses de tratamento.²⁷

Admite-se que a resolução histológica ocorre entre 6 - 12 meses após a instituição de dieta sem glúten, contudo os dados atuais são escassos e contraditórios, particularmente na população adulta, na qual se constata frequentemente uma recuperação incompleta das lesões mucosas.^{26,27}

Tursi *et al.* preconizam que os pacientes com menos de 30 anos sejam reavaliados após 12 meses de tratamento e que naqueles situados acima desta faixa etária seja realizado após 24 meses.^{17,27}

Outros exames

A enteroscopia poderá, futuramente, ter um papel importante no estabelecimento do diagnóstico da DC, tendo revelado alguns casos de atrofia vilositária no jejuno, além do emprego na abordagem da doença refratária, contudo, ainda são necessários estudos prospectivos que elucidem esta questão.²⁸

A cápsula endoscópica tem sido empregada na avaliação de doentes celíacos refratários, conduzindo à identificação precoce de jejunita ulcerativa e linfomas.²⁹ Contudo Hopper *et al.* admitem que a acuidade diagnóstica da cápsula na detecção de atrofia vilositária, em pacientes com sorologia positiva, é a mesma da endoscopia convencional.²⁹

Em contraposição, Biagi *et al.* relataram elevada sensibilidade e baixa especificidade da cápsula, uma vez que, apesar do diagnóstico ser frequente, a concordância entre os achados macroscópicos e a histologia nem sempre estava presente.³⁰

Como já citado, também podemos utilizar a endoscopia com magnificação. A EDA com magnificação (com OBI - Optimal Band Imaging) de alta resolução permite clara visualização do padrão das vilosidades duodenais (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 100%). O sistema OBI pode ter papel na otimização da acurácia da EDA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença celíaca e seu diagnóstico ainda são considerados desafios para o clínico. A doença pode ser constituída por sinais e sintomas inespecíficos e, até mesmo, se apresentar de maneira assintomática.

O diagnóstico deve ser feito por meio de uma minuciosa observação clínica e complementado com exames subsidiários que hoje se encontram com boa sensibilidade e especificidade. Uma grande variedade de testes sorológicos está disponível para auxiliar o clínico a confirmar ou excluir a suspeita de DC. O “screening” é controverso, porém a grande maioria dos autores considera que os testes sorológicos com essa finalidade devem ser direcionados apenas para uma população com reconhecido risco de acometimento.

A biópsia intestinal por endoscopia continua sendo padrão-ouro e método necessário para o diagnóstico da doença celíaca, mesmo com a positividade dos exames sorológicos. As alterações intestinais na DC são inespecíficas, fato que reforça a necessidade de uma correlação entre uma observação clínica bem feita e exames subsidiários.

Temos na Doença Celíaca uma doença na qual o seu diagnóstico é de grande importância para o paciente, visto que o seu tratamento e prognóstico consistem basicamente na restrição do glúten da dieta. Sendo assim, com um diagnóstico bem feito e medidas simples, podemos mudar não só a qualidade de vida desses portadores, como também, em determinados casos, o crescimento e o desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

- Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest.* 2007; 117(1):41-9.
- Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005; 128(Suppl 1):S57-S67.
- Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36:492-8.
- Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJ, Carvalho FO, Bordin JO, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19:43-9.
- Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology.* 2001; 120:1526-40.
- Ciclitira PJ, Ellis HJ. Celiac disease. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW, editores. *Textbook of Gastroenterology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 1580-98.
- Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut.* 2006; 55(6):803-8.
- Bethune MT, Khosla C. Parallels between pathogens and gluten peptides in celiac sprue. *PLoS Pathog.* 2008; 4(2):1-16.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W, Inchingolo CD, Monardo E, et al. Endoscopic and histological findings in the duodenum of adults with celiac disease before and after changing to a gluten free diet: a 2-year prospective study. *Endoscopy.* 2006; 38:702-7.
- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006; 131(6):1981-2002.
- Gama e Silva TS, Furlanetto TW. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(1):122-6.
- Cassol CA, Pellegrin CP, Wahys MLC, Pires MMS, Nassar SM. Perfil clínico dos membros da associação dos celíacos do Brasil: Regional de Santa Catarina (ACELBRA-SC). *Arq Gastroenterol.* 2007; 44(3):257-65.
- Siqueira Neto JI, Costa ACLV, Magalhães FG, Silva GS. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(4):969-72.
- Cardoso H, Teixeira AV, Machado AS, Vale AMH, Cruz D, Veloso FT. Doença celíaca manifestada no puerpério. *J Port Gastroenterol.* 2006; 13:47-50.
- Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:3237-46.
- Romaldini CC, Barbieri D. Anticorpos séricos na doença celíaca. *Arq Gastroenterol.* 1999; 36(4):258-64.
- Lepers S, Cougnoux S, Colombel JF, Dubucquoi S. Celiac disease in adults: new aspects. *Rev Med Interne.* 2004; 25:22-34.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Gigliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G. Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:1507-10.
- Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24:47-54.
- Shamir R, Hernell O, Leshno M. Cost-effectiveness analysis of screening for celiac disease in the adult population. *Med Decis Making.* 2006; 26:282-93.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007; 357(17):1731-43.
- Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2008; 67(7):1082-7.
- UEGW 2001 Working Group on Coeliac Disease. When is a coeliac a coeliac? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13:1123-8.
- AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2006; 131(6):1977-80.
- Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33(1):197-214.

26. Duggan JM. Coeliac disease: the great imitator. Med J Aust. 2004; 180: 524-6.
27. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W, Inchingolo CD, Monardo E, et al. Endoscopic and histological findings in the duodenum of adults with celiac disease before and after changing to a gluten free diet: a 2-year prospective study. Endoscopy. 2006; 38:702-7.
28. Horoldt BS, McAlindon ME, Stephenson TJ, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Making the diagnosis of coeliac disease: is there a role for push enteroscopy? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004; 16:1143-6.
29. Hopper AD, Sidhu R, Hurlstone DP, McAlindon ME, Sanders DS. Capsule endoscopy: an alternative to duodenal biopsy for the recognition of villous atrophy in coeliac disease? Dig Liver Dis. 2007; 39(2):140-5.
30. Biagi F, Rondonotti E, Campanella J, Villa F, Bianchi PI, Klersy C, et al. Video capsule endoscopy and histology for small-bowel mucosa evaluation: a comparison performed by blinded observers. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4(8):998-1003.

