

Doença celíaca e sarcoidose: uma associação rara

Adult coeliac disease and sarcoidosis:
a rare association

Carla Maia**, **Carla Noronha***, **Susana Livramento***, **M. João Barros*****, **M. Vaz Riscado******

Resumo

Os autores apresentam o caso de uma jovem de 31 anos com uma forma oligossintomática de doença celíaca do adulto, diagnosticada em Maio de 1995, de expressão predominantemente laboratorial – anemia ferropénica, ácido fólico sérico diminuído, anticorpos anti-endomíseo e anti-gliadina positivos – e confirmação histológica – atrofia subtotal das vilosidades na biopsia jejunal, melhorada com a instituição de dieta sem glúten.

Em Maio de 1998 foi reinternada por febre, oligoartrite e eritema nodoso de instalação aguda, com múltiplas adenopatias hilares bilaterais, quadro este típico de sarcoidose aguda – síndrome de Löfgren. O diagnóstico apoiou-se nos achados do lavado broncoalveolar e na histologia ganglionar, após exclusão de outras doenças sistémicas com quadro clínico-patológico similar.

Vários distúrbios auto-ímmunes estão intimamente relacionadas com a doença celíaca, tais como patologia tiroideia, doença de Addison, cirrose biliar primária, nefropatia IgA e diabetes mellitus insulino-dependente. A associação com sarcoidose encontra-se raramente descrita na literatura (apenas dez casos).

Abordam-se os mecanismos imunológicos aceites como responsáveis por esta associação.

Palavras chave: doença celíaca do adulto, má absorção intestinal, glúten, anti-gliadina, anti-endomíseo, sarcoidose, síndrome de Löfgren, eritema nodoso

* **Interna do Internato Complementar de Medicina Interna**

** **Assistente Eventual de Medicina Interna**

*** **Assistente Hospitalar/Consultora de Medicina Interna**

**** **Chefe de Serviço**

Unidade de Doenças Auto-Ímmunes - Serviço de Medicina 2 Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 23.10.2000

Abstract

The authors report the case of a 31-year-old woman with a paucisymptomatic form of adult coeliac disease, diagnosed in May 95, based essentially on laboratory findings (ferropenic anaemia, low serum folate, positive antigliadin and endomysial antibodies) and histopathological grounds (subtotal villous atrophy). Improvement was seen following adherence to a gluten-free diet.

In May 98 the patient presented with sudden onset of fever. Oligoarthritis and erythema nodosum developed; bilateral hilar lymphadenopathy was found, symptoms and signs typical of acute sarcoidosis – Löfgren syndrome. The diagnosis was supported by bronchoalveolar lavage and lymph node histology. Other systemic disorders with a similar presentation were excluded.

Several autoimmune diseases have been associated with coeliac disease, such as thyroid disorders, Addison's disease, primary biliary cirrhosis, IgA nephropathy and insulin-dependent diabetes mellitus. The association between sarcoidosis and coeliac disease has been rarely described in the literature (only ten cases to date).

The immunological mechanisms, accepted as responsible for this association, are discussed.

Key words: adult coeliac disease, intestinal malabsorption, gluten, antigliadin, endomysial, sarcoidosis, Löfgren syndrome, erythema nodosum

Introdução

A doença celíaca resulta de um distúrbio inflamatório da mucosa do intestino delgado desencadeado pela introdução do glúten (proteína existente no trigo, centeio, cevada e aveia) na dieta de indivíduos geneticamente susceptíveis¹. Desconhecem-se os mecanismos precisos pelos quais as prolaminas (fragmentos peptídicos do glúten, maioritariamente gliadina) exercem a sua acção tóxica intestinal, sendo aceite que os antígenos de histocompatibilidade (HLA) A1, B8, DR3, DR7 e DQ2² conferem susceptibilidade à doença. É provável que as células T CD4 específicas do glúten presentes na lâmina própria da mucosa do delgado reconheçam as prolaminas apresentadas por células do MHC e produzam citoquinas amplificadoras da resposta inflamatória, sugerindo a participação do sistema imunológico celular e humoral na doença, para além de factores ambientais².

O processo inflamatório altera a superfície da mucosa intestinal disponível para a absorção de fluidos, electrólitos e nutrientes e condiciona, de acordo com a maior ou menor extensão, espectros clínicos variados, desde a síndrome de má-absorção clássica da infância a quadros oligossintomáticos ou de expressão laboratorial, identificados tardiamente².

Para o diagnóstico definitivo é imperiosa a biopsia do intestino delgado revelando atrofia total ou subtotal das vilosidades intestinais, muito embora importantes marcadores sorológicos estejam actualmente disponíveis, como os autoanticorpos anti-gliadina, anti-endomíseo e, mais recentemente, anti-reticulina e anti-jejuno humano normal. Os anticorpos anti-gliadina (IgG e IgA) e anti-endomíseo (IgA) permitem, no conjunto, um valor preditivo positivo de 99,3%, e um valor preditivo negativo de 99,6%, sendo por vezes utilizados em rastreios populacionais².

O tratamento consiste na restrição definitiva de glúten da dieta, contribuindo para a melhoria sintomática e redução do risco de malignização intestinal³.

Descrevem-se, com alguma frequência, associações da doença celíaca com outros distúrbios auto-ímmunes, tais como a doença de Addison, diabetes *mellitus* tipo I, nefropatia IgA, cirrose biliar primária e tiroidite de Hashimoto, o que também apoia a hipótese etiopatogénica de uma estreita ligação ao HLA².

A sarcoidose é uma doença multissistémica de etiologia desconhecida que se caracteriza pela formação de granulomas sem necrose caseosa⁴, podendo atingir virtualmente qualquer órgão⁵. É reconhecida a importância de factores genéticos na sua patogénese, sendo que a presença de haplótipos HLA A₁, B₈, DR₃, DR₇ e DQ₂ confere susceptibilidade ao hospedeiro para desencadear uma exuberante resposta imunitária humoral e celular a estímulos antigénicos variáveis, com formação de granulomas e evolução para fibrose⁴.

A heterogeneidade de quadros clínicos é enorme, havendo, contudo, envolvimento torácico em mais de 90% dos casos (adenopatias hilares e infiltrados parenquimatosos pulmonares), sendo também frequente o compromisso cutâneo, ocular, cardíaco e osteoarticular. O curso é variado – agudo e auto-limitado ou crónico, com remissões e recidivas – por vezes, com evolução para fibrose extensa, condicionando grave disfunção do órgão afectado⁴.

Na forma aguda existem duas síndromes particulares – Löfgren e Heerfordt. A primeira caracteriza-se por febre, eritema nodoso, adenopatias hilares bilaterais e artropatia; a segunda é definida por um quadro de febre, tumefacção parotídea, paralisia facial e uveíte anterior⁶.

Para o diagnóstico, é importante um quadro clínico-radiológico compatível e a exclusão de outras patologias que mimetizam a sarcoidose, tais como a tuberculose, linfomas, infecções fúngicas ou outras doenças auto-ímmunes (lúpus sistémico, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, etc.). A demonstração histológica de granulomas não caseosos no tecido comprometido é considerado um critério essencial para o diagnóstico de sarcoidose, mas carece de especificidade. O valor diagnóstico da enzima conversor da angiotensina (ECA) é limitado pela falta de sensibilidade e especificidade⁴. O aumento dos linfócitos T no lavado bronco-alveolar na razão T4/T8 superior a 3:1 é consistente

com o diagnóstico de sarcoidose⁴.

O prognóstico é globalmente bom, podendo verificar-se remissão completa (60-70%), estabilidade clínica e funcional (20-30%) ou progressiva incapacidade (10-20%), sendo a taxa de mortalidade reduzida (4%)⁴.

O tratamento da sarcoidose, dada a alta taxa de remissão espontânea, tem de ser ponderado caso a caso, sendo indicações específicas uma sintomatologia persistente, doença pulmonar progressiva, atingimento ocular, neurológico ou cardíaco e hipercalcemia maligna, utilizando-se corticóides e imunossuppressores⁴.

O interesse do caso clínico que reportamos prende-se com a forma de apresentação pouco habitual de uma doença própria da 1.ª infância e da raridade da associação destas duas doenças auto-ímmunes.

Caso Clínico

M.C.B., sexo feminino, 31 anos de idade, caucasiana, empregada de escritório, internada pela primeira vez em Maio de 95, para esclarecimento de anemia grave sintomática, sem evidência de perdas hemáticas, com dois meses de evolução. Ao exame objectivo apresentava palidez cutâneo-mucosa, queilite, um abdómen difusamente doloroso, sem hepato-esplenomegalia ou massas anómalas e sem edemas periféricos, sendo o restante exame inteiramente normal. Investigada a história pregressa, apurou-se a existência de episódios esporádicos e autolimitados de diarreia, ocorrendo nos 18 meses prévios, com uma média de 3 a 4 dejectões diárias, sem sangue, muco ou pús, não valorizados previamente, sem qualquer outra manifestação sistémica associada.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes, não se conhecendo outros casos de diarreia crónica.

A investigação laboratorial inicial apresenta-se resumida no Quadro 1, salientando-se a anemia por défice de ferro e ácido fólico.

As serologias víricas para hepatites B, C, HIV 1 e 2 foram negativas, bem como os testes de Widal e serologia para *Yersinia*. As coproculturas, pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes foram igualmente negativas; pesquisa de *Giardia lamblia* negativa. A função tiroideia era normal. A avaliação da gordura fecal demonstrou a existência de esteatorreia ligeira e a prova da D-xilose urinária foi positiva (excreção urinária de D-xilose < 4g /5h para valores de referência > 5g / 5h).

O trânsito do delgado não apresentou alterações do relevo mucoso. A colonoscopia excluiu alterações morfológicas, evidenciando uma mucosa íntegra confirmada por biópsias múltiplas ao íleon, cego e vários níveis do cólon.

O perfil imunológico efectuado, nomeadamente ANA, anti-DNA, anti-SSa, anti-SSb, anti-RNP, anti-Sm, anti-célula parietal, anti-factor intrínseco, imunoglobulinas séricas e complemento, não apresentava alterações. Os anticorpos anti-gliadina e anti-endomíseo foram positivos (Quadro 2).

Quadro 1

Eritrócitos	3 870 000/L	Bilirrubina T.	0.6 mg/dl
Hgb	8.6 g/dl	AST	26 U/L
VGM	71.6 fl	ALT	23 U/L
HCM	22.2 pg	g-GT	25 U/L
CHCM	31%	F. Alcalina	90 U/L
Leucócitos	8 100/L	LDH	310 U/L
N/E/L/M/B	44/0/50/6/0 %	Proteínas T.	7.9 g/dl
Plaquetas	282 000/L	Albumina	3.65 g/dl
Reticulócitos	1.2 %	Na / K	135 / 3 mEq/l
VS	30 mm/1 ^h	Ca / P	8.6 / 4 mg/dl
TP.	78% *	Ferro	15 mg/dl
Glicémia	87 mg/dl	Ferritina	4 ng/ml
Ureia	22 mg/dl	Ác. Fólico	1 ng/ml
Creatinina	0.6 mg/dl	Vit. B12	1003 pg/ml

Valores laboratoriais na fase inicial.

* Parâmetro normalizado com a administração parentérica de vitamina K.

O exame anatomopatológico de fragmentos da biópsia jejunal permitiu identificar atrofia subtotal das vilosidades, intenso infiltrado inflamatório linfoplasmocitário da lâmina própria, com marcada permeação do epitélio glandular por linfócitos (Figs. 1 e 2)

A fenotipagem do HLA demonstrou os seguintes haplótipos: A 2, B17, CW4, CW6, DQ2, DR7 e DR8.

Confirmado o diagnóstico de doença celíaca iniciou dieta com restrição de glúten e reposição com ferro parentérico, mantendo-se vigiada, regularmente, na consulta externa. Assistiu-se a uma remissão progressiva da sintomatologia normalização dos parâmetros laboratoriais.

Em Maio de 1998, foi reinternada por quadro de instalação aguda de febre (37,5°C), nódulos subcutâneos eritematosos dolorosos, localizados aos membros inferiores sugestivos de eritema nodoso e artrite das tibio-társicas, acompanhados de tosse seca irritativa. Analiticamente, apresentava uma V.S. de 158 mm. na 1.^a h. Na radiografia torácica era evidente um alargamento do mediastino, inexistente no primeiro internamento, tendo a TAC torácica confirmado a existência de extenso envolvimento ganglionar mediastínico e hilar bilateral, com adenopatias volumosas, de diâmetros transversais médios de 2,2 cm, sem alterações pleuroparenquimatosas relevantes no contexto (Fig. 3).

As provas funcionais respiratórias, incluindo a capacidade de difusão alvéolo-capilar de CO, não apresentaram alterações.

As serologias víricas (HIV, HBV, HCV, CMV, EBV e Toxoplasma) foram negativas, tal como as serologias para a Chlamydia e Yersínia.

A reavaliação imunológica (ANA, anti-DNA, anti-SSa, anti-SSb, anti-RNP, anti-Sm) foi negativa. O doseamento da ECA encontrava-se dentro do normal (35 U/L, para um

intervalo de referência de 8 a 52 U/L). Observada em consulta de Oftalmologia excluiu-se qualquer compromisso ocular, nomeadamente sinais de uveíte ou a existência de granulomas sarcóides.

Foi submetida a broncoscopia, visualizando-se em ambas

Quadro 2

Ac Anti-gliadina	Ig G - 100 Ig A - 78	N< 14 U/ml N< 14 U/ml
Ac Anti-endomíseo	> 1/15	N< 1/5 U/ml

as árvores brônquicas, hiperémia e edema difuso da mucosa. O exame bacteriológico directo, Gram, Ziehl-Nielsen e cultural em Löwenstein foram negativos e a pesquisa de células neoplásicas igualmente negativa. Os resultados do lavado bronco-alveolar revelaram um predomínio linfocitário (54%) com 80% CD4 e 17% CD8 com uma relação CD4/CD8 de 4,7.

Admitida a hipótese de sarcoidose e, dada a persistência da sintomatologia constitucional e articular, sem resposta aos AINE's, iniciou terapêutica com prednisolona (20 mg diários) com remissão clínica total nos meses seguintes.

A biópsia ganglionar, efectuada por mediastinoscopia, confirmou doença granulomatosa não caseosa compatível com sarcoidose.

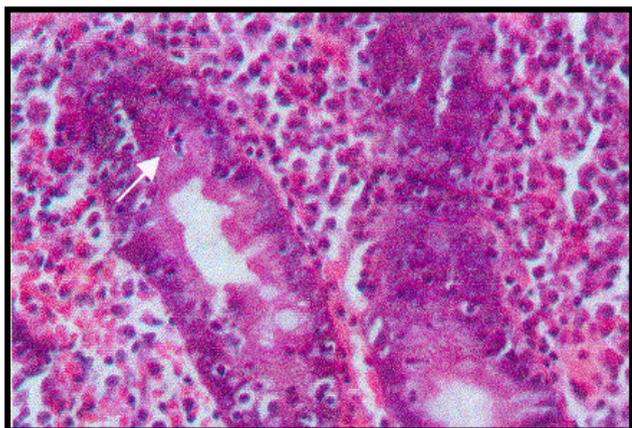
Actualmente a doente encontra-se assintomática, com doença celíaca em remissão histológica e normalização da TAC torácica, mantendo regime dietético com restrição de glúten, sem outra terapêutica, sob vigilância regular na Consulta de Doenças Auto-Imunes.

Figura 1



Biópsia jejunal revelando atrofia subtotal das vilosidades e infiltrado linfoplasmocitário da lâmina própria. (HE 10x)

Figura 2



Grande ampliação da biópsia jejunal, pondo em evidência a permeação intra-epitelial por linfócitos (seta). (HE 40x)

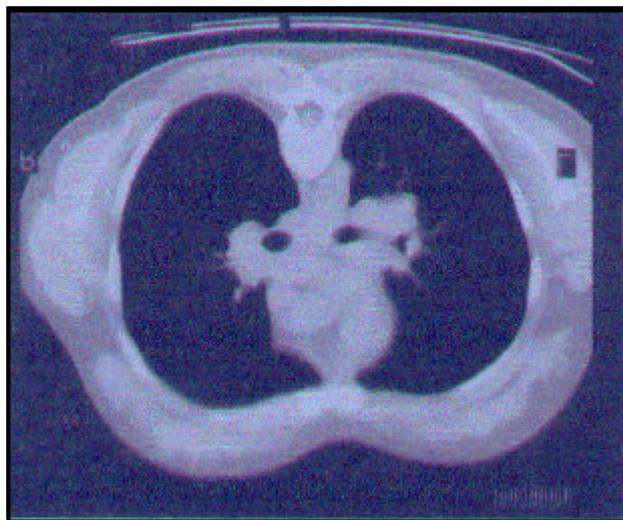
Discussão

No caso clínico em questão estávamos perante uma mulher jovem previamente saudável sem qualquer história familiar de patologia auto-imune, com uma doença celíaca que se manifestou por um quadro cujos sintomas digestivos ocuparam um plano secundário e subvalorizado, embora com importante tradução laboratorial. O déficit combinado de ferro e ácido fólico e a positividade da prova da D-xilose, eventualmente sugestivos de má-absorção a nível do delgado proximal, conduziram ao diagnóstico, confirmado pela positividade dos anticorpos anti-endomíseo e anti-gliadina, e os aspectos histológicos típicos da mucosa jejunal. Apenas um alto índice de suspeição e um melhor conhecimento destas formas atípicas, oligossintomáticas de doença celíaca de expressão tardia que vêm sendo descritas de modo crescente nos últimos anos, permitiram estabelecer o diagnóstico.

Três anos depois, manifesta-se de forma aguda outra doença de carácter auto-imune, a sarcoidose, que não ofereceu grandes dúvidas diagnósticas pela apresentação clínica típica – síndrome de Löfgren. Apesar da clínica, do padrão imagiológico torácico e do aumento de linfócitos T no LBA com uma relação elevada T4/T8 (superior a 3:1) serem consistentes com a hipótese de sarcoidose, foi fundamental o estabelecimento de um diagnóstico seguro através da evidência histológica de granulomas sem necrose de caseificação no tecido ganglionar e a exclusão de outras doenças capazes de mimetizar o quadro clínico.

Confirmando-se, por TAC e provas de função respiratória, apenas envolvimento ganglionar mediastínico bilateral, sem compromisso do parênquima pulmonar, esta doente estava

Figura 3



TAC torácica demonstrando envolvimento ganglionar mediastínico bilateral, sem atingimento parenquimatoso.

no estágio I. Neste estágio, a história natural da doença é benigna, verificando-se uma remissão completa das alterações em 75 a 80% dos doentes ao fim de 5 anos e os restantes casos mostram estabilidade da doença, pelo que não havia indicação formal para tratamento. Apenas a persistência de queixas constitucionais e articulares refractárias ao tratamento com AINE's justificou a instituição de corticoterapia de curta duração.

A doença celíaca encontra-se raramente associada à sarcoidose, havendo apenas dez casos descritos na literatura⁷ (dois deles integrados numa síndrome poli-glandular auto-imune tipo III – doença auto-imune da tiróide e DMID)^{7,8,9,10}. Apesar do pequeno número de casos, existem argumentos que favorecem a hipótese de algo mais do que uma associação fortuita^{9,11}. A semelhança de haplótipos HLA nas duas doenças parece indicar uma predisposição genética comum.

Bianconcini et al.⁷ sugeriram uma hipótese segundo a qual o antigénio alimentar, através da circulação sanguínea e das vias aéreas, desencadearia uma resposta imuno-mediada, quer na mucosa intestinal, quer no tecido pulmonar. Também a elevação dos níveis séricos de anti-gliadina IgG nos doentes com doença celíaca e em 41% dos doentes com sarcoidose poderia ser um sinal de activação do tecido linfático associado à mucosa.

Admite-se, assim, a coexistência do mesmo distúrbio imunológico e genético, embora não existam ainda estudos que o corroborem.

Bibliografia

1. Semrad C. Celiac Disease and Gluten Sensitivity. www.cpmcnet.columbia.edu/dept/gi/ceciac.htm
2. Sdepanian VL, Morais MB, Neto UF. Doença Celíaca: A evolução dos conhecimentos desde a sua centenária descrição original até os dias atuais. www.e-gastroped.com.br/march98/700897.htm
3. Gislason S. Digestive Tract Disorders - Celiac Disease: Immune Mechanisms. www.alphanutrition.com/ceciac/ceciac_mechanisms.htm
4. Newman L. S., Rose C.S., Maier L.A. Medical Progress - Sarcoidosis. NEJM 1997; 336 (17): 1224-34
5. Queiroga, HJC. Tratamento da Sarcoidose. Rev Port Pneumol Março/Abril 1995; 1 (2): 165-88
6. Hainaut P. Sarcoidose. www.md.ucl.ac.be/entites/min/intr/hainaut/dossierprojet/dossierdocsem/sarcoidose.htm
7. Bianconcini G, Mazzali F, Candini R, Silingardi M, Iori I. Associazione di malattia celíaca (familiar) e sarcoidosi. Caso clínico e revisione delle letterature. Minerva Med. 1994; 85 (10): 541-553
8. Papadoulos KI, Hornblad Y, Hallengren B. The occurrence of polyglandular autoimmune syndrome type III associated with coeliac disease in patients with sarcoidosis. J Intern Med 1994; 236 (6): 661-663
9. Papadoulos KI, Hallengren B. Polyglandular autoimmune syndrome type III associated with coeliac and sarcoidosis. Postgrad Med J 1993; 69 (807): 72-75
10. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The Association of Autoimmune Disorders with inflammatory Bowel Disease. Quarterly J Medicine 1989; New series 72 (269): 835-840
11. Douglas JG, Gillon J, Logan RF, Grant IW, Crompton GK. Sarcoidosis and coeliac disease: an association? Lancet 1984; 2 (8393):13-15