

## Doença celíaca do adulto Uma casuística de 12 casos

Adult coeliac disease  
A 12 case casuistic

Cardoso J\*, Alexandre J\*\*, Nabais MJ\*\*\*,  
Moura P\*\*\*\*, Vieira JD\*\*\*\*\*, Alexandrino B\*\*\*\*\*  
Moura JJ\*\*\*\*\*

### Resumo

Durante a última década ocorreram mudanças significativas no conceito de doença celíaca, que resultaram fundamentalmente do reconhecimento de formas de apresentação clínica não clássicas e da implementação de testes serológicos com elevada sensibilidade e especificidade.

Os autores estudaram retrospectivamente os doentes seguidos em consulta externa com o diagnóstico de doença celíaca do adulto. A propósito fazem uma pequena revisão do assunto chamando em especial a atenção para a dificuldade de diagnóstico, principalmente das chamadas formas subclínicas, e para os bons resultados que habitualmente se conseguem quando o doente adere a dieta sem glúten.

Palavras chave: doença celíaca do adulto, formas subclínicas, dieta sem glúten

### Abstract

Significant changes have occurred during the last decade concerning the concept of coeliac disease, including the recognition of non classical forms of clinical presentation and the implementation of serological tests with high sensibility and specificity.

The authors have studied retrospectively several outpatients, previously diagnosed as having adult coeliac disease. Based on this study, they review the subject, giving special attention to the difficulty of

the diagnosis itself, in particular the so called sub-clinical forms and to the good results which usually are obtained when the patient follows a gluten-free diet.

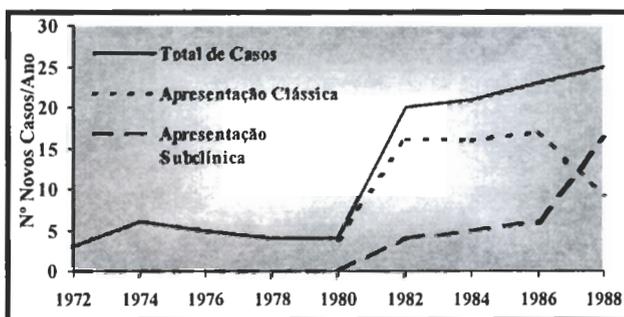
Key word: adult coeliac disease, sub-clinical forms, gluten free diet

### Introdução

A doença celíaca (DC) pode ser definida como uma enteropatia crónica, caracterizada por uma lesão típica da mucosa, capaz de perturbar a absorção e que melhora com a retirada do glúten da dieta<sup>1,2,3</sup>. O seu diagnóstico constitui frequentemente um desafio para o clínico, principalmente nos casos em que os sinais de má absorção não são evidentes. Além disso, a sua expressividade pode não ser permanente (DC latente) o que dificulta ainda mais o diagnóstico<sup>3</sup>.

Não existem dados seguros sobre a sua prevalência. Diversos estudos retrospectivos mostram que o número de casos/ano diagnosticados tem vindo a aumentar e que, este aumento, se faz essencialmente à custa de doentes sem sintomatologia clássica (Fig. 1). As estimativas da prevalência da DC do adulto, na Europa, variam entre 1:950

Figura 1



Novos casos/ano de DC do adulto  
Universidade de Bolonha 1972-88 (adaptado)<sup>2</sup>

(Hallert et al., 1983) e 1:300 (Auricchio et al, 1990)<sup>2</sup>. Poderá pois concluir-se que os doentes actualmente diagnosticados constituirão apenas a ponta de um grande iceberg que, na realidade, a doença representará<sup>4</sup>.

Desconhece-se ainda o mecanismo patogénico exacto da DC. Há evidências que apontam para o envolvimento de factores genéticos, imunológicos e ambientais. Duas teorias pretendem explicar a lesão da mucosa do intestino induzida pelo glúten: a) a "teoria tóxica", segundo a qual a falta de uma peptidase específica da mucosa levaria a que se acumulassem peptídeos tóxicos a nível desta, com a consequente destruição, como o demonstram diversos estudos com cultura de órgão e com instilação de glúten (e metabolitos) directamente no lúmen e b) a "teoria imunológica", segundo a qual um ou mais peptídeos da gliadina,

\* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna  
\*\* Interno do Internato Complementar de Cardiologia  
\*\*\* Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna  
\*\*\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna  
\*\*\*\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna  
\*\*\*\*\* Chefe de Serviço de Medicina Interna  
\*\*\*\*\* Director do Serviço II de Medicina dos Hospitais da Universidade de Coimbra  
Recebido para publicação a 26.03.99

quando em contacto com a mucosa intestinal, poderiam ligar-se a moléculas da classe II do sistema HLA dos linfócitos T, desencadeando, deste modo, uma reacção imune traduzida, entre outros achados, por um grande número de linfócitos T inter-epiteliais e lâmina própria e anticorpos circulantes<sup>3,5,6</sup>. Especula-se também que a proteína E1b do adenovírus serotipo 12 (com estrutura molecular homóloga à fracção A da gliadina) possa sensibilizar os doentes por reacção cruzada e, assim, contribuir para a patogénese da doença celíaca<sup>7</sup>. Este assunto é contudo controverso, já que estudos de biologia molecular *in vivo* e *in vitro* não conseguiram confirmar<sup>8,9</sup>.

Na DC observa-se uma alteração histológica característica, mas não específica, da mucosa do intestino delgado, que consiste no encurtamento ou ausência de vilosidades, criptas longas e/ou mitoticamente activas, lesão das células epiteliais superficiais e um número aumentado de células linfóides intra-epiteliais e na lâmina própria. Na lesão terminal poderá observar-se ulceração e destruição tecidual<sup>1,3</sup>.

O desenvolvimento, relativamente recente (início dos anos 80), de testes de diagnóstico – anticorpos anti-endomísio (Ac-AD), anti-gliadina (Ac-AG) e anti-reticulina (Ac-AR) - com sensibilidade e especificidade próxima dos 100% em determinação combinada, tornaram mais fácil o diagnóstico e a vigilância dos doentes assintomáticos ou sem sintomatologia clássica. Estes testes também fizeram com que os exames imagiológicos se tornassem quase obsoletos e a avaliação anatomopatológica menos importante para o diagnóstico e evolução da doença<sup>10,11</sup>. Há ocasionalmente pacientes com biópsia normal mas em que são positivos os testes marcadores serológicos da doença, nomeadamente Ac-AD. Vários autores sugerem que um indivíduo com teste positivo para um ou mais marcadores é clinicamente sensível ao glúten<sup>1,12</sup>.

A propósito do referido, os autores apresentam uma casuística de 12 doentes com DC do adulto.

## Material e métodos

Estudaram-se retrospectivamente os doentes com o diagnóstico de doença celíaca do adulto, seguidos em consulta externa de Medicina II, entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 1997. Para tal analisaram-se os respectivos processos clínicos, dando particular atenção às características demográficas (idade e sexo), às formas de apresentação da doença (clássica ou não clássica), à sintomatologia e achados do exame físico mais relevantes, às alterações laboratoriais mais frequentes (com destaque para os testes serológicos), à adesão à terapêutica (dieta sem glúten) e evolução da doença (com algum destaque para a evolução da massa óssea).

Foram considerados achados histológicos positivos no estudo da biópsia jejunal, a ausência ou encurtamento de vilosidades, a presença de criptas longas e/ou mitoticamente activas e um número aumentado de células linfóides

intra-epiteliais e/ou na lâmina própria. Embora continue a ser essencial para afirmar o diagnóstico, a realização de biópsia do intestino delgado (jejuno), tal não foi possível em três doentes, por recusa. Apesar disso aceitou-se o diagnóstico definitivo de DC, já que havia evidência clínica de má absorção, positividade para os anticorpos em determinação combinada e assistiu-se a uma melhoria clínica e laboratorial após a instituição de uma dieta sem glúten.

## Resultados

Dos doze doentes estudados, quatro eram do sexo masculino e oito do sexo feminino. A idade média do diagnóstico foi de 43 anos, variando entre os 22 e os 67 anos de idade, sendo a população masculina aquela em que o diagnóstico foi estabelecido mais tarde (idade média 54 anos). Na altura do diagnóstico apenas quatro doentes apresentavam sintomatologia clássica, predominando nos restantes os sintomas extra-intestinais (principalmente sintomas constitucionais) (Quadro 1).

A positividade dos testes serológicos e as alterações hematológicas foram os achados laboratoriais mais frequentes. Com efeito, os anticorpos solicitados aos últimos sete doentes quando, do diagnóstico (antes não disponíveis no nosso laboratório), foram positivos em todos eles. Em cinco doentes estavam presentes critérios de anemia ferropénica (Quadro 2). Não se observaram doentes com défice de IgA.

A densidade mineral óssea (DMO) foi avaliada por densitometria óssea bifotónica (DOB). A DOB solicitada em oito casos, revelou osteoporose em quatro doentes, osteopenia em três e era normal para a idade e sexo num dos casos (Quadro 2).

A maioria (10 doentes) aderiu de forma satisfatória a dieta sem glúten, um aderiu apenas parcialmente (caso 3) e um outro doente (caso 5) não aderiu, tendo abandonado a consulta após o diagnóstico. Dos doentes que aderiram observou-se uma melhoria clínica e laboratorial em nove casos, sendo três destes submetidos a uma 2ª biópsia que comprovou a melhoria histológica. Num doente (caso 7), apesar da aparente adesão à dieta, a melhoria clínica não foi significativa.

## Discussão

No adulto, ao contrário do que se verifica na criança, a incidência é diferente nos dois sexos, sendo mais frequente no sexo feminino, ultrapassando o dobro na maioria das séries publicadas<sup>2</sup>. No entanto, há autores que defendem que a prevalência poderá ser muito parecida e que a diferença se ficará a dever apenas ao facto de o diagnóstico ser relativamente mais fácil na população feminina, entre outras razões porque há uma maior necessidade de ferro e cálcio durante o período fértil e também por uma maior procura de cuidados médicos<sup>10</sup>. Na nossa população 2/3 dos doentes eram do sexo feminino.

A idade habitual do diagnóstico apresenta um pico bimodal: 4-5ª década, principalmente nas mulheres, e 5-6ª década, principalmente nos homens<sup>2</sup>. Na nossa casuística verificou-se esta tendência.

A incidência entre familiares directos parece ser mais elevada do que na população em geral, sugerindo que a DC possa ser hereditária, por meio de um gene dominante com penetrância incompleta<sup>5</sup>. Um dos doentes (caso 1) era pai de uma criança com DC e uma outra doente (caso 2) era irmã de uma mulher com DC (ambos não incluídos nesta série).

frequente<sup>16</sup>, o peso normal ou mesmo, em alguns casos, a obesidade não exclui a DC<sup>2</sup>. Na nossa casuística o pequeno número de doentes com baixo IMC (<19kg/m<sup>2</sup>) fica a dever-se ao predomínio da forma não clássica.

Desde há muito que se conhece a predisposição destes doentes para transtornos do metabolismo ósseo e mineral. Com o advento da DOB foi possível uma melhor avaliação das alterações da massa óssea e sua evolução, sendo a sua diminuição o indicador mais comum da alteração do metabolismo ósseo<sup>17</sup>. Num estudo recente a doença celíaca estava presente em cerca de 3% dos pacientes referidos

Quadro 1

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12
Sexo	M	M	F	F	F	F	F	F	F	M	M	F
Idade	42	49	25	22	36	56	35	26	50	67	58	50
IMC	25,6	28	22,1	18,8	19,8	22,5	19,4	17,2	28	20,1	26,4	15,6
Asténia/fadiga	S		S	S	S		S					S
Anorexia/dispepsia	S		S	S	S			S		S		S
Diarreia/fezes pastosas	S*		S	S	S	S*	S	S*		S*	S*	
Intolerância à lactose			S		S	S				S	S	S
Meteorismo/dist. abdom		S			S			S	S		S	S
Dor abdominal		S*			S	S*	S	S		S	S	
Edemas				S								S
Dermatite herpetiforme		S										
Asma brônquica			S									
Manif. neuro-psiquiátricas (depressão e vertigem periférica)							S	S				
Alterações menstruais				S				S	S*			

Alguns dos aspectos clínicos mais importantes a quando do diagnóstico  
S - Sim; S\* - Antecedentes não evidentes na altura do diagnóstico

A DC associa-se, com alguma frequência, a outras patologias, nomeadamente endócrinas (principalmente diabetes *mellitus*), alterações dermatológicas (principalmente dermatite herpetiforme), doenças do tecido conjuntivo (principalmente síndrome de Sjögren), doenças malignas (principalmente linfomas), doença atópica (principalmente asma brônquica) e outras<sup>13,14,15</sup>. Um dos doentes desta série era portador de dermatite herpetiforme e dois outros doentes apresentavam história de asma brônquica (Quadro 2); estas incidências são sobreponíveis a outras séries<sup>15,16</sup>.

A asténia e a fadiga são os sintomas mais vezes referidos. No entanto há doentes que não valorizam esta sintomatologia, pois, dada a sua cronicidade, já se habituaram a viver com ela<sup>3</sup>. A anemia, a hipotensão e a diarreia estão habitualmente associadas àquelas queixas.

Embora o emagrecimento seja um achado relativamente

como portadores de osteoporose<sup>18,19</sup>. Uma das características desta osteopenia é ocorrer em idades bastante jovens e, muitas vezes na ausência de esteatorreia, sintomas esqueléticos ou anormalidades bioquímicas major<sup>20</sup>. O mecanismo fisiopatológico da diminuição da DMO é provavelmente múltiplo. Doentes com atrofia persistente das vilosidades, apresentam uma diminuição dos níveis séricos da 25-hidroxi-VitD, mas não parece ser o único mediador, já que pode haver perturbação na absorção do cálcio<sup>18,20</sup>. A DMO solicitada a quatro doentes antes do tratamento (casos mais recentes), revelou-se um importante exame complementar, não só no diagnóstico mas sobretudo no acompanhar da evolução, após a instituição da dieta.

Uma síndrome completa de má absorção – diarreia, esteatorreia e perda de peso – foi considerado durante muitos

## Quadro 2

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12
Anemia	S		S		S		S					S
Trombocitose			S									S
Hipocalcemia							S					S
F. alcalina ↑					S		S					S
Hipoalbuminemia				S								S
Ac. anti-gliadina ↑						S	S	S	S	S	S	S
Ac anti-endomísio ↑						S	S	S	S	S	S	S
Alt(s) trânsito intestinal	S	S	S	S	S	S			S		S	S
Biópsia intestinal	S	S	S	S	S		S	S	S			S
Alt(s) na DOB		S				S	S	S	S	*	S	S

Principais achados a nível dos exames complementares quando do diagnóstico

\* Normal para a idade e sexo

anos uma condição *sine qua non* para o diagnóstico, mas é relativamente raro nos dias de hoje<sup>1</sup>. Na nossa série, apenas quatro doentes apresentavam um quadro clínico típico de má-absorção.

### Conclusões

A maioria dos doentes portadores de DC do adulto pasará sem diagnóstico, se o médico só pensar na doença quando na presença de manifestações clássicas<sup>21</sup>. O diagnóstico é cada vez mais frequente em doentes com manifestações extra-intestinais: anemia (principalmente ferropénica e sem resposta à terapêutica oral)<sup>16</sup>, alterações do metabolismo ósseo como a osteoporose ou osteopenia (principalmente quando surge em idades mais jovens), portadores de outras patologias autoimunes como a dermatite herpetiforme, alterações menstruais e/ou infertilidade, etc. É também importante a história pessoal de intolerância alimentar (exemplo, à lactose) e a história familiar de doença celíaca.

A importância do rastreio precoce destes doentes é gran-

de, já que dispomos de terapêutica eficaz e dificilmente substituível. É o caso da anemia ferropénica e da osteopenia, que podem ser facilmente tratadas com ajuda de uma dieta sem glúten e dificilmente o serão apenas com a terapêutica habitual.

Os testes de diagnóstico (*screening tests*) não só facilitam o diagnóstico como também permitem, de algum modo, avaliar a adesão do doente à terapêutica e sua eficácia, já que os títulos dos anticorpos diminuem ou mesmo desaparecem com a dieta.

Um problema relativamente frequente e importante, com que se debatem os clínicos que seguem estes pacientes, é o da adesão à dieta sem glúten por parte do doente, principalmente no início do tratamento.

É previsível que dentro de alguns anos surjam outros métodos de avaliação da tolerância da mucosa intestinal ao glúten mais rigorosos e se desenvolvam tratamentos imunomoduladores adequados que tornem a dieta menos importante<sup>1</sup>.

### Bibliografia

- Ferguson A. New perspectives of the pathogenesis of coeliac disease: evolution of a working clinical definition [Editorial]. *J Internal Medicine* 1996; 240: 315-318.
- Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac Disease in adults. In: Baillière, editor. *Clinical Gastroenterology*. International Practice and Research. Guest Editor - Howdle 1995.
- Cobo OM, Hernandez AL, Capitan CF, Fernandez FA, Rodriguez JV. Enfermedad celíaca en el adulto. *An Med Interna* 1998; 15(6): 327-333.
- Ferreira M, Clark M, Kumar P. Doença celíaca no adulto. *Rev Gastroenterol* 1992; 9(43): 193-212.
- Greenberger NJ, Isselbacher KJ. Distúrbios da absorção. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ and al. (editores). *Harrison - Medicina Interna 14ª Edição*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Lda 1998: 1721-1739.
- Barbeau WE, Novascone MA, Elgert KD. Is coeliac disease due to molecular mimicry between gliadin peptide-HLA classe II molecule T cell interactions and those of some unidentified superantigen? *Mol Immunol* 1997; 34(7): 535-541.
- Jahdeaho ML, Lehtinen M, Rissa HR, Hyoty II, Reunala T, Maki M. Antipeptide antibodies to adenovirus E1b protein indicate enhanced risk of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101(3): 272-276.
- Wieser H. The precipitating factor in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9(2): 191-207.
- Lawer M, Humphries P, O'Farrelly C et al. Adenovirus 12 E1A gene detection by polymerase chain reaction in both the normal and coeliac duodenum. *Gut* 1994; 35(9): 1226-1232.
- Vogelsang H, Genser D, Penner E et al. Screening for Coeliac Disease: A Prospective Study on the Value of Noninvasive Tests. *The American Journal of Gastroenterology* 1995; 90(3): 394-398.
- Henry J, Binder MD. The Reliability of Noninvasive Tests for Coeliac Disease [Selected Summaries]. *Gastroenterology* 1995; 108: 608-614.
- Loft DE, Nwokolo CU, Ciclitira PJ. The diagnosis of gluten

- sensitivity and coeliac disease—the two are not mutually inclusive. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(11): 911-913.
13. Portela F, Ribeiro H, Vasconcelos H et al. Rastreamento de doença celíaca em pacientes com diabetes tipo I. *Rev Gastroenterol Cir* 1998; 15(80): 211-214.
  14. Collin P, Mäki. Associated Disorders in Coeliac Disease: Clinical Aspects [Review]. *Stand J Gastroenterol* 1994; 29: 769-775.
  15. Collin P, Reunala E, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen, Pasternack A. Coeliac disease - associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215-1218.
  16. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(3): 691-696.
  17. Corazza GR, Sario A, Cecchetti L, Tarozzi C, Corrao G, Bernardi M, Gasbarrini G. Bone Mass and Metabolism in Patients With Celiac Disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 112-118.
  18. Valdimarsson T, Toss G, Ross I et al. Bone Mineral Density in Coeliac Disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 457-461.
  19. Nabais MJ, Cotrim I, Ascensão M et al. Osteopenia como manifestação de doença celíaca. *Rev Gastroenterol Cir* 1996; 13(64): 63-68.
  20. Michael N M. Bone Disease and Gluten sensitivity: Time To Act, To Treat and To Prevent. *The American Journal of Gastroenterology* 1994; 89(12): 2105-2108.
  21. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(3):354-365.