

**HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**

MARINA CARVALHO DE AZEVEDO BARROS

DOENÇA CELÍACA:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE CASO

São Paulo

2019

MARINA CARVALHO DE AZEVEDO BARROS

DOENÇA CELÍACA:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito para conclusão da Residência em Clínica Médica.

Área: Gastroenterologia.

Orientadora: Dra. Renata da Silva Moutinho.

São Paulo

2019

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO
CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA,
DESDE QUE CITADA FONTE.

São Paulo: 30/08/2019

Assinatura do Autor: _____

Barros, Marina Carvalho de Azevedo

Doença celíaca: revisão bibliográfica e relato de caso / Marina
Carvalho de Azevedo Barros.-- São Paulo, 2019.
27f.

Orientador: Renata da Silva Moutinho

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Clínica Médica)
– Hospital do Servidor Público Municipal

1. Doença celíaca. 2. Leucocitose. 3. Enteropatias perdedoras
de proteínas. I. Moutinho, Renata da Silva, orient. II. Hospital do
Servidor Público Municipal. III. Título.

MARINA CARVALHO DE AZEVEDO BARROS

**DOENÇA CELÍACA:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso na Residência Médica em Clínica Médica no
Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Área: Gastroenterologia

Orientador: Dra. Renata da Silva Moutinho

São Paulo, de de

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Daniela Y. C. I. Perez

Prof. Dr. Jose Valter L. de Oliveira

Profa. Dra. Tatiana G. L. Wakrat

Conceito Final

*Dedico este trabalho primeiramente a Deus.
Aos meus Pais, Arlindo e Marcia, e aos
meus irmãos Maria Amália, Mariana e Filipe,
que mesmo com a distância fizeram-se
presentes com muito amor e carinho.*

AGRADECIMENTOS

A minha querida orientadora Dra. Renata, pela paciência, pelas sugestões, questionamentos e críticas que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu querido preceptor “Jajá”, nosso exemplo a seguir, obrigada por todos os ensinamentos, pela ajuda, pelo apoio e pela amizade construída durante a residência de Clínica Médica.

Aos funcionários do Serviço de Prontuário do Paciente do HSPM pela colaboração e disposição durante consultas dos prontuários.

A todos os pacientes desta pesquisa.

A todos os mestres que passaram pela minha vida, preceptores e tutores da residência, muito obrigada por tudo que me ensinaram e, que me proporcionaram nesta jornada.

A todos os funcionários do HSPM que contribuíram para minha formação.

Aos colegas residentes pela convivência e experiências compartilhadas, em especial aos meus companheiros “R2” pela amizade e companheirismo.

Com muito carinho gostaria de agradecer ao meu cunhado, Dr. Paulo Vinícius, por todos os ensinamentos, incentivo e confiança em mim creditados.

De forma especial gostaria de lembrar os grandes amigos que fiz durante a residência, colegas de trabalho, amigos de todos os dias, cujos nomes e lembranças serão guardados para sempre em meu coração. Muito obrigada pela convivência agradável, incentivo, apoio, conselhos e amizade.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, obrigada!

RESUMO

A *doença celíaca* (DC) é uma forma crônica de enteropatia de mecanismo imunológico que afeta o intestino delgado de crianças e adultos geneticamente predispostos, precipitada pela ingestão de alimentos contendo glúten. Também é conhecida como espru celíaco, enteropatia sensível ao glúten ou espru não tropical. A doença pode se manifestar na forma Clássica, Não Clássica e assintomática. Para o diagnóstico é imprescindível a realização de endoscopia digestiva alta com biópsia de intestino delgado, considerado o padrão-ouro. Os marcadores sorológicos são úteis para identificar os indivíduos que deverão ser submetidos à biópsia de intestino delgado e também são úteis para acompanhamento do paciente celíaco. Os principais testes sorológicos para a detecção da intolerância ao glúten são o anticorpo antigliadina, o anticorpo antiendomísio e o anticorpo antitransglutaminase (TTG). O tratamento da DC consiste na introdução de dieta isenta de glúten de forma permanente, devendo-se, portanto, excluir da dieta os seguintes cereais e seus derivados: trigo, centeio, cevada, malte, aveia. Neste trabalho relatamos o caso de um paciente com diagnóstico tardio de DC, que iniciou o quadro com enteropatia perdedora de proteína, com quadro infeccioso vigente, PCR aumentado, leucocitose, plaquetose e hipoalbuminemia. Realizada EDA com biópsia que juntamente com anti endomísio IgA positivo resultaram no diagnóstico de DC. Paciente manteve-se com leucocitose e plaquetose. O objetivo deste relato é apresentar uma paciente com diagnóstico de DC e revisar aspectos clínicos e terapêuticos atuais da doença.

Palavras-chave: Doença Celíaca; Enteropatia Perdedora de Proteína ;
Plaquetose; Leucocitose.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a chronic form of immune mechanism enteropathy that affects the small intestine of genetically predisposed children and adults, precipitated by the ingestion of gluten-containing foods. It is also known as celiac sprue, gluten-sensitive enteropathy or non-tropical sprue. [1] The disease can manifest itself in the Classical, Nonclassical, and asymptomatic form. [1] For the diagnosis it is essential to perform upper digestive endoscopy with small bowel biopsy, considered the gold standard. Serological markers are useful for identifying individuals who should undergo small bowel biopsy and are also useful for monitoring the celiac patient. The main serological tests for detecting gluten intolerance are antigliadin antibody, antiendomysium antibody and antitransglutaminase antibody (TTG). The treatment of CD consists in the introduction of a gluten-free diet permanently, therefore, the following cereals and their derivatives should be excluded from the diet: wheat, rye, barley, malt, oats. In this paper we report the case of a patient with a late diagnosis of CD, who presented with a protein-losing enteropathy with current infectious disease, increased CRP, leukocytosis, thrombocytosis and hypoalbuminemia. Biopsy performed EDA which together with anti endomysial IgA + resulted in the diagnosis of CD. However, the patient evolved with worsening of leukocytosis and platelet a / e. The aim of this report is to present a patient diagnosed with CD and review current clinical and therapeutic aspects of the disease.

Keywords: Celiac disease; Protein Losing Enteropathy; Platelet; Leukocytosis.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	8
2.	OBJETIVOS.....	10
3.	METODOLOGIA	11
4.	RELATO DE CASO.....	12
5.	DISCUSSÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
6.	CONCLUSÕES.....	24

1. INTRODUÇÃO

A doença celíaca foi descoberta em 1888, pelo pediatra britânico Samuel Gee, porém somente na década de 1940 o glúten foi reconhecido como o causador do transtorno. Durante os períodos de escassez alimentar da guerra, o médico holandês Willem Karel Dicke notou que a falta de pães e de produtos à base de trigo reduziam o número de casos de diarreia e acabou relacionando a proteína à doença. Ainda no começo de 1950, o médico holandês criou a primeira dieta livre de glúten para pacientes com doença celíaca, o único tratamento da doença até os dias de hoje(1;2)

A Doença Celíaca (DC) é uma forma crônica de enteropatia de mecanismo imunológico que afeta o intestino delgado de crianças e adultos geneticamente predispostos, precipitada pela ingestão de alimentos que contêm glúten. Também é conhecida como espru celíaco, enteropatia sensível ao glúten ou espru não tropical. É comum em todo o mundo e sua prevalência aumentou significativamente nos últimos 20 anos. A predominância entre mulheres e homens é variável e pode afetar todas as faixas etárias, inclusive idosos.

A DC se manifesta por meio do contato da gliadina com as células do intestino delgado, provocando uma resposta imune a essa fração, com a produção de anticorpos. O consumo de cereais que contêm glúten por celíacos prejudica, frequentemente, o intestino delgado, atrofiando e achatando suas vilosidades e conduzindo, dessa forma, à limitação da área disponível para absorção de nutrientes.

Existem as seguintes formas clínicas de apresentação: clássica, não clássica, latente e assintomática. No adulto, os sintomas podem ser bem variados desde distensão abdominal, infertilidade ou síndrome consuptiva, entre outros.

O diagnóstico de DC permanece um desafio até os dias de hoje. A pesquisa de anticorpos é fundamental, assim como a realização da biópsia duodenal.

Em relação ao tratamento, o único é uma dieta estritamente livre de glúten por toda a vida. Nenhum alimento ou medicamento contendo glúten de trigo, centeio e cevada ou derivados pode ser ingerido. Pequenas quantidades de glúten podem ser prejudiciais.

A eliminação do glúten (redução a <20 mg/dia de glúten) da dieta dos pacientes celíacos leva a uma remissão sintomática, sorológica e histológica na maioria dos pacientes. Aproximadamente 70% dos pacientes relata uma melhora dos sintomas nas 2 semanas posteriores ao início da dieta sem glúten.

Crescimento e desenvolvimento das crianças se normalizam com adesão à dieta sem glúten. Muitas complicações podem ser prevenidas com dieta sem glúten. Com controle dietético estrito, os títulos dos anticorpos específicos da doença celíaca se normalizam.

Embora as alterações vilositárias comecem a melhorar nos meses posteriores ao início da dieta sem glúten, a resolução histológica completa pode levar anos e pode não ser alcançada em todos os pacientes. Existe evidência de que a falta de resolução histológica pode depender do consumo persistente de glúten.

2. OBJETIVOS

Relatar o caso de um paciente com diagnóstico tardio de DC diagnosticado no Hospital do Servidor Público Municipal

Realizar uma revisão de literatura abordando os principais tópicos da doença e correlacionar com o caso apresentado.

3. METODOLOGIA

Foram utilizadas informações do prontuário médico do Hospital do Servidor

Público Municipal associadas a revisão bibliográfica do tema DC.

A paciente concordou com o estudo do caso e assinou o Consentimento Informado.

4. RELATO DE CASO

Identificação: MIPB, 58 anos, feminina, branca, casada, 4 filhos, natural de Araras, procedente de São Paulo, trabalha como professora.

Queixa Principal: “Dor abdominal e diarreia ha 1 mes”

História da Doença Atual: Paciente relata há 1 ano quadro de dor epigástrica, tipo cólica, de moderada intensidade, associada à diarreia aquosa, sem produtos patológicos, de forma esporádica. Há 40 dias evoluiu com diarreia 3 episódios/dia, grande volume associada a náuseas, inapetência, fraqueza e perda ponderal de aproximadamente 8kg. Há 1 semana notou edema em membros inferiores e há 2 dias um episódio isolado de febre não aferida. Negou uso de antibióticos recentes. Neste período procurou atendimento em PS, com prescrição de sintomáticos, sem melhora, sendo internada para investigação diagnóstica e tratamento.

História Patológica Progressiva: Nega patologias de base e internações prévias, nega etilismo, tabagismo e uso de drogas.

Medicações em uso: Nega.

História Familiar: pai vivo portador de Diabetes Mellitus; mãe viva com Hipertensão Arterial

Exame físico inicial: Estado geral regular, orientada no tempo e no espaço, hipocorada (+/4+), desidratada(++/4), anictérica, acianótica e eupneica em ar ambiente.

Orofaringe: sem alterações.

Aparelho Cardiovascular: Bulhas rítmicas normofonéticas e sem sopros audíveis. Frequência cardíaca: 88 batimentos por minuto.

Aparelho Respiratório: Murmúrio vesicular universalmente audível e sem ruídos adventícios. Saturação de O₂: 95% em aa.

Abdome: escavado, flácido, peristáltico, timpânico, **doloroso à palpação em hipocôndrio, flanco e fossa ilíaca esquerda**. Sem massas palpáveis, DB, Murphy e Giordano negativos.

Extremidades: Presença de edema simétrico (++) em ambos os membros inferiores, mais proeminentes em pés.

Neurológico: Glasgow 15, pupilas isocóricas e fotorreagentes e sem déficits neurológicos focais.

Ausência de linfonodomegalias.

Impressão diagnóstica inicial: Diarréia Crônica Alta e Síndrome Má Absorção

Exames Complementares:

Tabela 1. Resultados de exames laboratoriais

	03/01	04/01	10/01	14/01	24/01
HB/HT	12,4/37	12,4/37	10,6/32,6	9,4/28,9	9,8/29,4
LEUCO	15800	7900	17900	18000	26700
BAST	22%	0	9%	5%	7%
PLAQ	585mil	566mil	633MIL	614mil	652mil
Na/K	131/4,0	136/4,4	138/4,3	139/3,3	136/3,7
Ur/Cr	33/0,79	28/0,71	14/0,69	12/0,76	17/0,54

PCR	19,61	11,42	3,42	4,26	3,23
TGO/TGP	12/19	15/18			27/31
BT/BD	0,5/0,2	0,4/0,2			0,3/0,2
TTPA/INR	35,2/1,3	34,4/	38/1,27	35,5/1,15	35,9/1,15
DHL	145	160		161	
PROT. TOTAIS/ALBUMINA		4,2/2,3	3,3/1,7	3,7/2,3	3,5/1,9
ACIDO URICO				1,2	
FERRO				60	
RETICULOCITOS				0,7	
B12/Ac. FOLICO		326/0,6			
FERRITINA/TRANSFERRINA		213/ 59			

Sorologias:

Anti – HIV: NR

Hepatite B: NR

Anti HCV: NR

VDRL: NR

CMV IgM: NR

Exame de fezes:

Coprocultura: Negativa

Toxina A e B : Negativas

Perfil da Autoimunidade:

FR/FAN / anti-DNA: não reagentes

ASCA / ANCA: não reagentes

Anti-Endomísio IgA: REAG 1:20

Marcadores Tumorais:

CA19.9/ CA125/ CEA / CA15.3: dentro da normalidade

Exames de imagem:**- TC DE ABDOME TOTAL SEM CONTRASTE- 03/01/19:**

Fígado com focos de calcificação de aspecto sequelar no lobo direito.

Linfonodomegalias mesentéricas, medindo até 1,2 cm. Aparente espessamento difuso de alças de delgado no nível da pelve e líquido livre no andar inferior do abdome.

- Endoscopia Digestiva Alta - 11/01/19: Gastrite erosiva de antro.

- RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE ABDOME SUPERIOR E PELVE- 18/01/19:

Derrame pleural bilateral. Ascite volumosa. Edema difuso de subcutâneo.

Espessamento parietal regular difuso de alças delgadas na fossa ilíaca esquerda - edema? Excreção conservada do meio de contraste endovenoso por ambos os rins.

ECO TT: FE 68% VE – 112g discreto derrame pericárdico

COLONOSCOPIA: Sem alterações

Biopsia duodenal: **Duodenite crônica moderada com atrofia vilositária subtotal sugestiva de doença celíaca – Marsh 3b**

Biopsia de Medula Óssea 19/06/19:

- Atatomo Patológico: Celularidade irregular de 10-40%. Relação granulo-eritroide de 21. Série megacariocítica com atipias. Discreto componente de linfócitos e plasmócitos.

- Imuno-Histoquímico: Não há evidencia de neoplasia linfoproliferativa nesta biópsia.

Hipótese Diagnóstia: Doença Celíaca**EVOLUÇÃO:**

Após início do tratamento com dieta sem glúten, paciente evoluiu com melhora do quadro clínico, principalmente da anasarca. Porém, leucocitose e plaquetose persistiram. Recebeu alta hospitalar e encaminhamento ambulatorial para as equipes de Gastroenterologia e Hematologia. Realizou mielograma que excluiu suspeita de linfoma associado.

5. DISCUSSÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A DC se caracteriza pela intolerância ao glúten imunomediada e ocorre em indivíduos geneticamente predispostos.

Nos últimos 20 anos houve um aumento substancial de novos casos, em parte graças às melhores ferramentas diagnósticas e à avaliação dos indivíduos considerados de alto risco para o transtorno. Richard Logan, em 1991, comparou a distribuição das formas da doença celíaca a um *iceberg*: os casos de apresentação sintomática correspondem a sua porção visível e os de apresentação assintomática, à porção submersa. Estima-se que possa haver 10 a 100 indivíduos não diagnosticados para cada diagnóstico estabelecido, o que significa que os diagnósticos clínicos poderão ser apenas a "ponta do ice-berg".

Tal fato é um obstáculo a ser superado no que diz respeito à saúde pública, pois pacientes não diagnosticados tendem a apresentar complicações relacionadas à doença com impacto na qualidade de vida.

Ela acomete entre 0,5 e 1% da população mundial.

A prevalência nos países ocidentais é de 1% da população geral, mas está aumentando substancialmente em outras partes do mundo.

Os estudos prospectivos populacionais identificam índices de 1:3 a 1,5:1. No Brasil, embora inicialmente tida como rara, os novos estudos sorológicos evidenciaram que a DC está presente em 0,15 a 1,75 % da população geral. Essa frequência é semelhante à encontrada na maioria dos países europeus.(1)

A DC é hoje conhecida por afetar todas as faixas etárias, inclusive os idosos. Mais de 70% dos novos pacientes são diagnosticados acima dos 20 anos.

Os familiares de primeiro grau de pacientes celíacos compartilham fatores de risco genéticos e ambientais para DC, portanto, são os indivíduos de maior risco para desenvolver essa doença. Neles, a frequência é de 10 a 20 vezes

maior que a da população geral. Por esse motivo, é consenso que, nesses indivíduos, se deva realizar busca ativa por meio de sorologia, mesmo nos que se dizem assintomáticos.

Neste relato de caso, a paciente não apresentava antecedente familiar para DC.

Pode potencialmente afetar qualquer órgão e não apenas o trato gastroentérico.

Os primeiros sintomas podem ocorrer em qualquer idade e variar entre indivíduos, inclusive no mesmo indivíduo em diferentes fases da doença, o que dificulta o diagnóstico.

No adulto, os principais sinais e sintomas são: diarreia crônica, perda de peso, anemia ferropriva, distensão abdominal, mal-estar e fadiga, edema por hipoproteinemia e osteoporose.

Nas crianças, destacam-se: atraso no desenvolvimento e crescimento, perda de peso, vômitos, diarreia crônica, distensão abdominal, anemia ferropriva, edema, irritabilidade e perda muscular.

De fato, no presente caso, a paciente apresentava diarreia de longa data com agudização nos últimos 40 dias e evolução com anasarca (presença de ascite, derrame pleural e pericárdio). Esses sinais e sintomas sugerem má absorção intestinal. Dentro desta importante entidade, existem diversos possíveis diagnósticos tais como as doenças pancreáticas, doenças hepatobiliares, parasitoses, Doença Crohn, DC, supercrescimento bacteriano, entre outras. Após realização dos exames laboratoriais e de imagem, o diagnóstico de DC foi concluído.

São descritas 5 formas da DC:

1. Clássica: se manifesta principalmente nos primeiros anos de vida com sintomas como diarreia ou constipação crônica, anorexia, vômitos,

emagrecimento, comprometimento variável do estado nutricional, irritabilidade, inapetência, *deficit* do crescimento, dor e distensão abdominal, atrofia da musculatura glútea e anemia ferropriva.

2. Não clássicas: caracterizam-se pela ausência de sintomas digestivos ou, quando presentes, ocupam um segundo plano. Apresentam-se mais tardiamente na infância. Os pacientes podem mostrar manifestações isoladas, como baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à ferroterapia oral, artrite, constipação intestinal, osteoporose e esterilidade.

3. Latente: é identificada em pacientes com biopsia jejunal normal em indivíduos com poucos ou nenhuns sintomas consumindo glúten. Esta forma pode apresentar duas variantes:

a forma em que a doença esteve presente na infância (não diagnosticada), houve recuperação, mantendo-se posteriormente silenciosa mesmo com dieta normal. E a forma com mucosa normal num período precoce da vida, com dieta normal, mas em que a doença se desenvolve mais tardiamente.

4. Assintomática: comprovada fundamentalmente entre familiares de primeiro grau de pacientes celíacos, vem sendo reconhecida com maior frequência nas últimas duas décadas após o desenvolvimento de marcadores sorológicos específicos.(29)

5. Potencial: os indivíduos nunca tiveram achados histológicos consistentes com doença celíaca, mas apresentam alterações serológicas características da doença. Normalmente têm familiares portadores de doença celíaca e apresentam predisposição genética sendo de especial importância os antígenos de histo-compatibilidade HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (13, 14).

No presente caso, a forma identificada foi a 2ª forma da latente, atribuída à má absorção intestinal na idade adulta da paciente.

A DC não tratada manifesta-se, freqüentemente, de forma monossintomática, através de anemia resistente ao tratamento, dermatite herpetiforme, que pode ser considerada a expressão dermatológica da doença, menarca tardia e menopausa precoce, infertilidade, abortos de repetição, hipertransaminasemia, depressão, sintomatologia neurológica progressiva, principalmente ataxia e epilepsia associadas a calcificações cerebrais, osteoporose e hipoplasia do esmalte dentário. Expressiva parcela de pacientes, principalmente os identificados em estudos de rastreamento, relatam, antes do diagnóstico, um indefinível mal-estar geral, que aceitam como seu estado normal, apresentando nítida melhora após a instituição da dieta isenta de glúten.(5)

O *screening* serológico permitiu o diagnóstico em muitos indivíduos com sintomas *minor* ou inespecíficos (15, 16, 17), como fadiga e anemia ferropênica, ou com manifestações não-gastroenterológicas, como artrite, doença neuropsiquiátrica (ataxia, depressão, ansiedade, epilepsia) (18, 19, 20), diminuição da densidade óssea (o risco de fratura é ligeiramente superior à população normal), (21) ou hipoesplenismo (de causa desconhecida, tendo sido sugerida a vacinação anti-pneumocócica profiláctica) (22, 23).

O diagnóstico da doença sub clínica 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 *déficits* nutricionais, de doenças auto-imunes (o risco é diretamente proporcional ao tempo de evolução da doença sem diagnóstico) (26) e, as mulheres, de terem filhos de baixo peso (27).

Na suspeita diagnóstica de DC é fundamental a pesquisa de autoanticorpos.

Como testes de primeira linha para pacientes sintomáticos e assintomáticos, os especialistas sugerem utilizar IgA antitransglutaminase

tecidual (anti-tTG) com sensibilidade e especificidade de 95% e 99%, respectivamente.

Contudo, para confirmar um primeiro teste positivo, ou no caso de títulos de IgA tTG limítrofes, é recomendado fazer mais análises.

Outros imunoenaios considerados bons testes incluem:

- anticorpos antiendomísio (AAE) : sensibilidade 80% e especificidade 100%

- anticorpos IgG anti-peptídeos de gliadina desaminados (anti-DGP): sensibilidade 97% e especificidade 99%

Adicionar a combinação de IgG-DGP e IgA-TG2 resulta especialmente útil para detectar pacientes celíacos com deficiência de IgA.

A biópsia duodenal é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da doença.

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), o que foi encontrado no caso em questão; as lesões tipo 4 são idênticas às do tipo 3, com hipoplasia da lâmina própria, como se verifica no linfoma de células T (11, 12).

Segundo o critério de 1990, da Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), o diagnóstico da DC se baseia na presença de: atrofia vilositária em biópsia de intestino delgado (Marsh III - TABELA III), clínica e sorologia durante o consumo de

glúten e normalização desses parâmetros após a retirada dessa proteína da dieta.

Contudo, utilizando-se esses parâmetros, são frequentes as situações de indefinição diagnóstica. Em 2005, a Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN) publicou uma orientação diagnóstica revisando o critério da ESPGHAN e abordando as situações especiais de diagnóstico. Essa orientação recomenda realizar sorologia em indivíduos de grupos de risco, mesmo que assintomáticos, após os 3 anos de idade.

CLASSIFICAÇÃO DE MARSH MODIFICADA DE LESÕES DO INTESTINO DELGADO INDUZIDAS PELO GLUTEN.

Fase 0	Mucosa pré-infiltrativa; até 30% dos pacientes com dermatite herpetiforme (DH) ou ataxia por glúten têm espécimes de biopsia do intestino delgado de aspecto normal
Fase 1	Aumento do número de linfócitos intraepiteliais (LIE) para mais de 30 por 100 enterócitos
Fase 2	Hiperplasia das criptas. Além do aumento de LIE, há um aumento da profundidade das criptas sem redução da altura das vilosidades. A estimulação com glúten pode induzir essas alterações, que também podem ser vistas em 20% dos pacientes não tratados com dermatite herpetiforme e com doença celíaca
Fase 3	Atrofia das vilosidades: A, parcial, B, subtotal, C, total. Esta é a lesão celíaca clássica, encontrada em 40% dos pacientes com DH. Apesar de apresentar lesões intensas na mucosa, muitos indivíduos são assintomáticos e, portanto,
	classificados como casos subclínicos ou silentes. Esta lesão é característica, mas não patognomônica da doença celíaca; também pode ser vista na giardíase severa, na sensibilidade aos alimentos nos lactentes, na doença do enxerto-versus-hospedeiro, na isquemia crônica do intestino delgado, no espru tropical, nas deficiências de imunoglobulinas e outras imunodeficiências, e na rejeição de enxerto autólogo.

Neste estudo, a paciente apresentou EDA sem indícios de DC. Contudo, a biópsia da 2ª porção do duodeno identificou uma importante atrofia vilositária, sendo fundamental para o diagnóstico do caso.

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 exceção 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 confiabilidade da sorologia no seguimento, dispensando a endoscopia e biópsia. Tanto os anticorpos anti-endomísio como os anti-transglutaminase podem ser negativos não havendo ainda "cura histológica", assim como podem falhar na deteção 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, jejunita ulcerativa e linfoma intestinal.

6. CONCLUSÕES

O diagnóstico da DC permanece um desafio para o clínico. Foi relatado um caso de Enteropatia Perdedora de Proteínas causado por DC. Os achados clínicos corresponderam a forma latente da doença. A positividade do anti endomísio associada às características histológicas do duodeno foram fundamentais para a confirmação da suspeita diagnóstica. A persistência de leucocitose e plaquetose, a despeito do tratamento, poderiam estar relacionadas a uma importante complicação desta doença, o Linfoma. No entanto, este foi descartado após realização de mielograma e biópsia óssea. A resposta à dieta sem glúten foi observada com a remissão dos sintomas clínicos e houve importante melhora na qualidade de vida da paciente.

REFERÊNCIAS

1. Farrel RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346 (3): 180-7.
2. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298: 527-36.
3. Dicke WK. Simple dietary treatment of the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1941; 85: 1715.
4. 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.
5. 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.
6. Paulley LW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. *Br Med J* 1954; 2: 1318-21.
7. Fasano A. Where have all the American celiacs gone?. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 20-4.
8. 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.
9. Ascher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in sweden. *Lancet* 1994; 344: 340-1.
10. 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.
11. OLeary C, Wieneke P, Buckley S. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1463-7.
12. 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.

13. Kagnoff MF. Celiac Disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 405-25.
14. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-43.
15. Ferreira M, Davies SI, Butler M. Endomysial antibody: Is it the best screening test for coeliac disease?. *Gut* 1992; 33: 1633-7.
16. 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.
17. Holmes GK. Non-malignant complications of celiac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 68-75.
18. 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.
19. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA. Neuromuscular disorder as a presenting feature of celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 770-5.
20. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurologic illness?. *Lancet* 1996; 347: 369-71.
21. West J, Logan RF, Card TR. Fracture risk in people with celiac disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 429-36.
22. 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.
23. Johnston SD, Robinson J. Fatal pneumococcal septicaemia in a celiac patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 353-4.
24. Logan RF, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 265-71.

25. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V. Mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356-61.
26. 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.
27. 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.
28. 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
29. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Celiac disease, 2016
30. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888–94.
31. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185–94.