

José Augusto Messias

Doença celíaca

A doença celíaca é uma enteropatia que afeta o intestino delgado de crianças e adultos geneticamente predispostos; também é conhecida como espru celíaco, espru não-tropical ou enteropatia sensível ao glúten (proteína constituinte do trigo, da cevada, do centeio e da aveia). Essa entidade clínica foi caracterizada pela primeira vez em fins do século XIX, quando se referia a um aglomerado de doenças específicas que só ao longo do tempo foram identificadas e corretamente nomeadas. Um bom exemplo disso ocorreu em 1938, quando se identificaram casos de fibrose cística com acometimento pancreático. Esses casos foram corretamente diagnosticados e distinguidos do grupo dos celíacos.

Mercê do espetacular desenvolvimento científico e tecnológico do final do século passado, cada vez mais a medicina pode basear o diagnóstico médico em fatos precisos e específicos. A doença celíaca, como tantas outras, é caudatária desse processo virtuoso. Por conseguinte, hoje aquela entidade clínica assim conhecida nomeia uma doença específica e com etiopatogenia definida, a saber, uma reação inflamatória tissular anormal na mucosa do tubo digestivo, mormente no intestino delgado, de base imunológica celular (linfócito T-dependente) e humoral (linfócito B-dependente), quando essa é exposta à presença das prolaminas e gluteninas, proteínas estruturantes do glúten. Sindromicamente podemos considerá-la no grupo das alergias alimentares, das disabsorções ou, também, das gastroenteropatias perdedoras de proteínas. Neste artigo apresentaremos algumas notas que atualizarão tópicos do desenvolvimento recente sobre a epidemiologia, a fisiopatologia, o diagnóstico e o prognóstico dessa doença tão complexa nos seus mecanismos geradores e mantenedores, porém tão singular no seu tratamento.

não é rara ou pouco freqüente, nem acomete só as crianças brancas de países desenvolvidos. Algumas publicações especializadas informam-nos, por exemplo, existirem nos EUA cerca de 2,18 milhões de pessoas portadoras da doença. Outras projeções estimam, conservadoramente, existirem no mundo quase 25 milhões de pessoas com a doença celíaca, cálculo baseado na estimativa de uma prevalência conservadora de 1:250 (casos/habitantes) em que pelo menos 60% dos casos serão diagnosticados em adultos. Sendo assim, outro conceito emergiu nos últimos anos: a doença não é exclusividade da criança ou do adolescente, podendo acometer indivíduos em qualquer faixa etária, o que mudou a nossa percepção dessa possibilidade diagnóstica diante de casos com desnutrição ou equivalentes, diarréicos ou não. Em países com estatísticas consistentes e confiáveis, pelo menos 20% dos novos casos de doença celíaca são diagnosticados em pessoas com 60 ou mais anos de vida.

Outrossim, destaque maior ainda deve-se dar às informações decorrentes de pesquisas com crianças refugiadas de conflitos políticos e étnicos na África saariana e portadoras de graves situações de deficiências nutricionais associadas a disenterias e diarréias. Por exemplo, em 989 crianças refugiadas acampadas em Tindouf, Argélia, encontrou-se uma prevalência de 5,6% da doença celíaca – cinco a dez vezes maior que a relatada em países desenvolvidos. O desafio clínico com vistas a esse diagnóstico repousa no próprio espectro de sinais e sintomas por elas apresentados. Em comparação com outras crianças portadoras de queixas potencialmente suspeitas, além de desnutrição e comprometimento do crescimento, vemos que apenas a dor e a distensão abdominal foram mais comuns



O QUE HÁ DE NOVO NA EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA CELÍACA

Atualmente e diferentemente da noção de até poucas décadas atrás, a doença celíaca

Professor-titular de clínica médica na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCM/UERJ); diretor do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA/UERJ); membro titular da Academia Nacional de Medicina (ANM).

nos celíacos ($p < 0,05$), e a diarreia, tão frequente nesses quanto nos controles (50% dos casos). Maior desafio ainda temos no contexto alimentar para seu tratamento, visto que na pesquisa do seu recordatório de 24h da ingestão de alimentos, 88% e 63% ingeriram pão e arroz, respectivamente.

> **PROGRESSOS RECENTES PARA MARCADORES GENÉTICOS DA DOENÇA**

A doença celíaca é genética e auto-imune, e seus sintomas podem variar de pessoa a pessoa. Só a possibilidade de assim defini-la é o seu maior progresso recente. Vários genes contribuem para a predisposição genética da reação anômala à ingestão de glúten (imune, dependente da ativação de linfócitos T). Os fatores genéticos mais importantes foram identificados no braço curto do cromossoma 6, na posição 21 (6p21), no complexo maior de histocompatibilidade (HLA) dos genes codificadores DQ₂ ou DQ₈ (95% e 5%, respectivamente). Parece que os genes não-pertencentes ao sistema HLA também contribuem para a suscetibilidade (geneticamente determinada) das pessoas à doença celíaca, mas essas relações ainda são pouco conhecidas. As implicações desse conhecimento para o entendimento fisiopatológico da doença são incontestes e, sob o ponto de vista prático, permitem cada vez mais identificarmos os subgrupos populacionais sob risco.

> **COMO SUSPEITAR CLINICAMENTE E FAZER O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA**

Desde 1888, da afecção celíaca em crianças inglesas retornando de viagens aos trópicos (e devia ser espru tropical!), passando pelo infantilismo intestinal que acometia adultos em 1908, até chegarmos aos anos 1950, com a biópsia jejunal e a introdução da dieta sem glúten para tratar essas pessoas, quando o conceito de que a esteatorréia idiopática do adulto era, na verdade, a doença ce-

líaca nessa faixa etária, vemos o contínuo progresso no conhecimento dessa doença, a ponto de, atualmente, até a própria histopatologia da mucosa intestinal ser dispensável para o diagnóstico de certeza da doença. Que avanço!

Nesta pequena revisão condensada, três aspectos que revolucionaram o diagnóstico merecem destaque. Primeiro, quando devo considerar esse diagnóstico perante um paciente? Esqueçamo-nos da síndrome clássica com esteatorréia, deficiência do crescimento e desenvolvimento em crianças e adolescentes, com anemia e abdome protruso; ela ocorrerá na minoria dos casos. Hoje ela é possibilidade diagnóstica para qualquer tipo de mal-estar abdominal (digestivo), com seu variado espectro de queixas. Na síndrome do intestino irritável, por exemplo, pelo menos 3% dos pacientes adultos são celíacos e muito se beneficiarão da dieta (tratamento) apropriada. De outro modo, hoje muito mais se sabe da associação de diversas outras doenças, auto-ímmunes ou não, com a intolerância ao glúten: transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), autismo, hiperplasia nodular linfóide do tubo digestivo, síndrome da fadiga crônica, doença de Addison, diabetes tipo 1, depressão, síndrome de Down, fibromialgia, infertilidade, abortamentos, artrites, enxaqueca, esclerose múltipla, miocardiopatias, hepatites auto-ímmunes, psoríase, sarcoidose, Sjögren, púrpura trombocitopênica, tireoidites (linfocíticas?), aftas. Nunca é demais lembrar que a dermatite herpetiforme é a manifestação cutânea da intolerância ao glúten.

Em segundo lugar, após identificar um caso possível, o que fazer para confirmar (ou afastar) esse diagnóstico? A resposta é direta: exames sorológicos e histopatológico. E a interpretação desse último, atualmente, comporta, como veremos, o terceiro grande progresso recente da doença celíaca. Separemos os nossos casos entre aqueles em que nossa suspeita clínica é baixa e aqueles em que é alta. No primeiro grupo, baixa suspeição, devemos providenciar a dosagem do anticorpo antiendomísio (o tecido conjuntivo em torno do músculo liso) ou, caso disponível, do anticorpo antitransglutaminase (o epítipo específico da reação imunológica que determina a doença). Não esquecer, adicionalmente,

de dosar a imunoglobulina A sérica total para afastar sua deficiência como causa dos sintomas. Caso o(s) teste(s) específico(s) seja(m) positivo(s), idealmente deve-se indicar a biópsia intestinal, hoje feita com segurança por via endoscópica e retirando-se fragmentos da mucosa duodenal o mais distal possível. Caso o exame de sangue seja negativo, afasta-se o diagnóstico de doença celíaca nesse paciente. No outro subgrupo, o de alta suspeita clínica, recomenda-se associar, de início, os dois exames, o sorológico e o histopatológico. Em caso de ambos os resultados positivos, não resta dúvida: é doença celíaca. Obviamente se ambos forem negativos não pode ser doença celíaca. Resta ainda a possibilidade de os resultados serem conflitantes e, aí, o que fazer? É simples: se o exame de sangue for positivo e a histopatologia negativa, confirme e acompanhe o paciente; caso persista a doença, repita a biópsia após algum tempo (um ano, por exemplo). Se a situação for a inversa, sangue negativo e tecido positivo, considere outras causas para a doença do paciente. Se não houver outra possibilidade, trate como celíaco: dieta estrita.

Os aspectos histopatológicos constituem, como dissemos antes, o terceiro grande progresso recente, não só como critério diagnóstico da doença celíaca, mas como, mais importante ainda, uma ferramenta qualificada para melhor entendermos a dinâmica tissular da evolução (história natural) da doença. Apenas para citar, há quatro estágios definidos da lesão microscópica tissular nomeados como classes I a IV, sendo a classe III subdividida em três subclasses: IIIa, IIIb e IIIc. Na classe I temos a infiltração linfocitária exclusiva; na classe II acrescenta-se a hiperplasia das criptas; na classe III acrescentam-se graus variados de atrofia (parcial, subtotal e total); a classe IV, em que a atrofia é total, com grande deposição de colágeno na mucosa e submucosa (o espru colágeno), geralmente consiste em doentes refratários ao tratamento e nos quais a possível transformação linfomatosa parece

ocorrer com maior freqüência. Sob esse aspecto, as possibilidades imunoistoquímicas permitem-nos identificar a subpopulação de pacientes celíacos mais propensos a evoluir, ao longo do tempo, com a transformação linfomatosa: aqueles que marcam para CD8, CD30 e CD103 (associado à mucosa).

MUDANÇAS DE ATITUDE DECORRENTES DOS PROGRESSOS SOBRE A DOENÇA CELÍACA

A evolução conceitual sobre a doença celíaca ocorrida nos últimos anos coloca-nos diante de desafios profissionais inimagináveis há poucas décadas. A partir de alguns desses progressos, nossa mudança de atitude converge para uma ação única e prioritária – diagnóstico precoce. Os progressos genéticos e da epidemiologia e a simplicidade tecnológica para o diagnóstico de certeza da doença, associados à disponibilidade dos produtos dietéticos necessários para seu correto tratamento, impõem-nos a busca ativa dos casos. Como fazer? Há claramente dois tipos de estratégia: a identificação de casos em pessoas sob risco e as ações conhecidas como *mass-screening*. Para a segunda estratégia, nenhum país desenvolveu qualquer proposta e deve-se tê-la, ainda, como possibilidade remota. No entanto, para o caso da busca ativa em pessoas que sabiamente possuem maior risco que a população em geral para serem portadoras da doença assintomática*, temos alguns indicadores que justificam sua recomendação impositiva.

Estima-se em 1% o risco da doença celíaca na população em geral; nas pessoas com o HLA-DQ2 ou DQ8 ele se eleva para 2%-3%; para os parentes de primeiro grau de pacientes com a doença ele já é de 10%-15% e de 20%-30%, caso o parente seja DQ2 ou DQ8+. A metáfora do *iceberg* presta-se a entender essa recomendação por sabermos que, na Europa, para cada caso diagnosticado, estimam-se

*Paciente assintomático é uma impossibilidade filosófica da arte médica, pois só poderá ser doente quem sentir o desconforto; a ciência abre-nos essa possibilidade, um paradoxo contemporâneo do desenvolvimento.

entre cinco e 13 casos não-diagnosticados. Uma análise de risco para parentes de primeiro e de segundo grau de pacientes celíacos estima uma prevalência da doença de 1:10 e 1:39, respectivamente. Em outros grupos de pessoas sintomáticas, incluindo aquelas da extensa lista das doenças associadas ou mais comuns em celíacos, essa prevalência estimada é de 1:56. De outro modo, essa atitude terá repercussões positivas, não só na qualidade de vida desses pacientes como também na possibilidade de evitarmos, nesses casos, muitas das complicações evolutivas deletérias e conhecidas da doença celíaca não-tratada. Entre elas destacamos o linfoma intestinal, as neoplasias do intestino delgado, os tumores da orofaringe e do esôfago, o adenocarcinoma do colo, a infertilidade, a osteoporose, o retardo do crescimento e algumas doenças auto-imunes. As ações para o aconselhamento genético como estratégia de prevenção primária de novos casos e mesmo da intervenção gênica no futuro são possibilidades em aberto atualmente. A disseminação das informações sobre esses novos conhecimentos a

respeito de tão antiga enfermidade beneficia principalmente os seus portadores. Na literatura especializada em língua inglesa, formou-se, inclusive, um acróstico com os seis mandamentos para o bom tratamento dos pacientes:

*Consultation with a skilled dietitian,
Education about the disease,
Lifelong adherence to a gluten-free diet,
Identification and treatment of nutritional
deficiencies,
Access to an advocacy group, and
Continuous long-term follow-up with a
multidisciplinary team!*

Concluindo, sabemos que toda síntese é perversa por não poder contemplar o universo sintetizado. Remetemos o leitor, então, a uma pequena lista de leituras recomendadas onde será possível encontrar as informações complementares necessárias ao melhor entendimento desse texto e à sua sustentação bibliográfica.

➤ REFERÊNCIAS

1. Bai J, Zeballos E, Fried M, et al. WGO-OMGE Practice Guideline. Celiac Disease, February 2005. Disponível em: <<http://www.omge.org/globalguidelines>>.
2. Bingley PJ, Williams AJK, Norcross AJ, et al. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population-based prospective birth. *BMJ* 2004; 328: 322-3.
3. Busschots GV, Vallee PA, Guandalini S. Sprue. *eMedicine*. Disponível em: <<http://emedicine.com/ped/topic2146.htm>>.
4. Mulder C, Cellier C (editores). Coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(3): 311-487. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science>>.
5. National Institutes of Health. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. Consensus Conference Statement. June 28-30, 2004. Disponível em: <<http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118html.htm>>.
6. Rättsch I-E, Catassi C. Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79: 541-5. Disponível em: <<http://www.who.org>>.
7. Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. Celiac Disease. Summary, Evidence Report/Technology Assessment Nº 104. AHRQ Publication Nº 04-E029-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. June 2004. Disponível em: <<http://ahrq.gov>>.
8. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, et al. A primary care cross-sectional study in undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastr Hep* 2003; 15: 407-15.
9. Utiyama SR, Reason IJ e Kotze LM. Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual. *Arq Gastroenterol* 2004; 41(2): 121-8.