

# Doença Celíaca: Experiência de Dez Anos

LUISA AIRES DE SOUSA,\* MARIA GOMES FERREIRA

*Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta*

## Resumo

A doença celíaca (DC) caracteriza-se por uma intolerância intestinal permanente ao glúten da dieta, que produz lesões em indivíduos geneticamente susceptíveis. Representa uma causa de malabsorção importante na Europa e tem suscitado um interesse crescente nos últimos anos, não só do ponto de vista epidemiológico, como também etiopatogénico.

A sua incidência na Europa apresenta um valor médio de 1/1000 nados-vivos, considerando-se actualmente que grande número de indivíduos tem doença clinicamente silenciosa e muitos outros apresentarão uma forma minor de enteropatia.

Foi nosso objectivo analisar as características clínicas e laboratoriais e a evolução dos casos de suspeita de doença celíaca seguidos na Consulta de Gastreenterologia Pediátrica do Hospital Garcia de Orta (HGO), nos últimos dez anos.

Nesta análise foram incluídos 13 doentes, com idades compreendidas entre 14 meses e dez anos; a distribuição por sexos revelou um predomínio do sexo feminino, com uma relação de 3,3:1; a mediana da idade no início dos sintomas foi 7 meses e da idade da suspeita diagnóstica 13 meses; a má progressão ponderal, diarreia, distensão abdominal e atrofia das massas musculares foram as manifestações clínicas de apresentação mais frequente. À data da suspeita diagnóstica, metade dos doentes apresentava anemia; em todos se verificou diminuição da xilosemia aos 60 minutos; o doseamento dos anticorpos anti-gliadina revelou valores aumentados em todos os casos em que foi efectuado. O tempo de seguimento destes doentes variou entre sete meses e nove anos. Em três casos, o diagnóstico é definitivo.

**Palavras-chave:** Doença celíaca (DC); glúten; anticorpo anti-gliadina (AAG); anticorpo anti-endomysium (AAE); transglutaminase tissular (TGt).

## Summary

### Celiac Disease: Ten Years Experience

Celiac disease is a permanent inability to tolerate dietary gluten causing intestinal damage in genetically susceptible individuals. In Europe, it represents a common cause of malabsorption and recently there has been growing interest concerning not only the epidemiology but also the etiopathogenesis of the disease.

The average incidence of celiac disease in Europe is 1 case in every 1000 live births and we now know that there are many more people with subclinical or silent disease.

We retrospectively studied patients followed in Hospital Garcia de Orta for celiac disease in the last 10 years, in order to evaluate their clinical and laboratorial characteristics.

In our analysis there were 13 patients, with ages ranging from 14 months to 10 years; there was a female predominance (3,3:1); the median age at disease onset was 7 months and at diagnosis 13 months; the most frequent presenting clinical features were failure to thrive, diarrhea, abdominal distension and muscular wasting. At the time of diagnosis, half the patients had anemia; all had decreased 1-h blood xylose; the measurement of serum antigliadin antibodies found elevated titers in all cases. These patients have been followed for periods ranging from 7 months to 9 years. In three cases there is a definitive diagnosis.

**Key-words:** Celiac disease (CD); gluten; anti-gliadin antibody (AGA); anti-endomysium antibody (AEA); tissue transglutaminase (tTG).

## Introdução

A doença celíaca é uma entidade nosológica caracterizada por intolerância intestinal permanente ao glúten, que produz lesões em indivíduos geneticamente susceptíveis; a exclusão do glúten da dieta leva a uma remissão, clínica e anátomo-patológica, completa<sup>1-5</sup>.

A incidência da doença celíaca na Europa apresenta um valor médio de 1/1000 nados-vivos, considerando-se actualmente que um número crescente de indivíduos tem doença clinicamente silenciosa e, provavelmente, muitos

Correspondência: Luísa Aires de Sousa

Clínica Universitária de Pediatria, Hospital de Santa Maria,  
Av. Prof. Egas Moniz, 1699 Lisboa Codex, Portugal  
E-mail: luisa-a-s@sapo.pt

outros apresentarão uma forma minor de enteropatia (DC *latente, potencial* ou de *baixo grau*)<sup>6,7</sup>. Por outro lado, é sabido que a diminuição da incidência da doença celíaca, descrita em alguns países da Europa sobretudo a partir da década de 1980 é, pelo menos em parte, devida a um desvio da idade de diagnóstico para mais tarde<sup>6-10</sup>. Estas modificações estão associadas a uma diminuição do número de casos clássicos, nos quais predominam as manifestações gastro-intestinais, e a um aumento do número de casos diagnosticados na idade escolar e mais tarde, com quadros clínicos dominados por queixas extra-intestinais, nomeadamente baixa estatura e anemia<sup>6,7</sup>.

Nos últimos 10 a 15 anos tem, pois, havido uma tendência progressiva para considerar o quadro clínico da doença celíaca mais heterogéneo do que inicialmente se supunha, incluindo não só as formas de apresentação clínica atípicas já referidas, como também formas assintomáticas, cuja evolução é variável e que são muitas vezes detectadas em programas de rastreio. Neste sentido, muito contribuiu o advento e aperfeiçoamento progressivo de testes serológicos, nomeadamente a determinação de anticorpos anti-gliadina (AAG) e anticorpos anti-endomísio (AAE) no sangue<sup>6,7,11-16</sup>. Por outro lado, o desenvolvimento contínuo de novos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente a detecção dos anticorpos anti-transglutaminase tissular, permitirá uma melhor caracterização desta doença podendo até, segundo alguns autores, vir a modificar a metodologia diagnóstica tradicionalmente utilizada<sup>17-21</sup>.

Por outro lado, é sabido que a doença celíaca não está limitada à população pediátrica, podendo manifestar-se na idade adulta, após vários anos de doença clinicamente silenciosa<sup>6-8</sup>. Mais ainda, no que diz respeito à heterogeneidade do quadro clínico da doença celíaca na infância, investigações recentes concluíram que as manifestações da doença podem divergir, apesar de factores genéticos e ambientais comuns. Considera-se actualmente que o quadro clínico da doença celíaca pode ser influenciado por factores tão variados e específicos como: tipo de fórmula artificial; aleitamento materno e sua duração; idade de introdução do glúten; quantidade de glúten ingerido; qualidade dos cereais que integram a constituição das papas lácteas e quantidade de glúten proveniente do trigo que contém<sup>17</sup>.

Tivemos como objectivo analisar o quadro clínico e as alterações dos exames laboratoriais – bioquímicos, serológicos e anátomo-patológicos –, registadas nas crianças com suspeita de doença celíaca seguidas na Consulta de Gastreenterologia Pediátrica do HGO, nos últimos dez anos.

### Doentes e Métodos

Foi efectuada uma análise retrospectiva de todos os processos clínicos dos casos de suspeita de doença celíaca

seguidos na Consulta de Gastreenterologia Pediátrica.

Procedeu-se à selecção dos dados seguintes: sexo; idade dos primeiros sintomas e/ou sinais; história alimentar (tipo de aleitamento e sua duração, idade de introdução do glúten); antecedentes familiares; manifestações clínicas; idade da suspeita diagnóstica (1ª biópsia); resultados dos exames laboratoriais na altura da suspeita diagnóstica – hemoglobina e ferritina séricas, xilosémia aos 60 minutos, serologia (anticorpos anti-gliadina IgA e IgG) e histologia (hematoxilina-eosina). Foi também analisada a evolução dos dados clínicos e laboratoriais, referentes ao seguimento dos doentes em consulta externa. As consultas de vigilância e avaliações laboratoriais respectivas (que incluíam sempre todos os parâmetros atrás referidos) foram realizadas semestralmente até à data do diagnóstico definitivo e, a partir desta altura, passaram a ser efectuadas com uma periodicidade anual.

Consideraram-se anormais valores de hemoglobina inferiores a 11 g/dl, ferritina sérica inferior a 15 ng/ml, xilosémia inferior a 30 mg/dl e doseamento sérico de anticorpos anti-gliadina (IgA e IgG) superior a 50 UI.

A 1ª biópsia jejunal foi realizada a todas as crianças com quadro clínico e laboratorial compatível com a hipótese diagnóstica de doença celíaca.

A monitorização da aderência à dieta foi feita através dos resultados da determinação dos anticorpos anti-gliadina e anti-endomísio (estes últimos apenas a partir do ano 2001).

A 2ª biópsia jejunal foi efectuada após os cinco anos de idade e, pelo menos, dois anos de dieta sem glúten, com resposta clínica favorável e marcadores serológicos negativos.

A 3ª biópsia jejunal foi realizada após três a quatro meses de dieta com glúten, ou antes, sempre que surgisse sintomatologia.

A opção de realizar três biópsias jejunais é concorde com os critérios iniciais propostos pela ESPGAN<sup>3</sup>, para o diagnóstico da doença celíaca.

### Resultados

Foram analisados 13 processos. A distribuição por sexos revelou um predomínio do sexo feminino, com uma relação de 3,3:1 (F=10; M=3) (fig. 1).

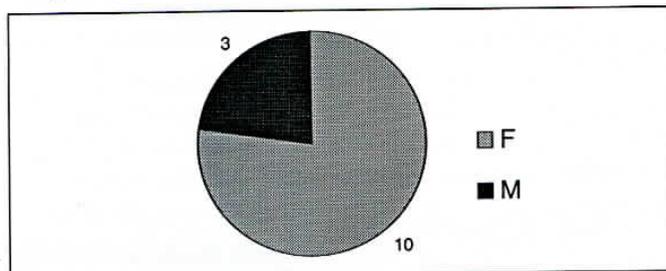


Fig. 1- Distribuição dos 13 casos por sexos.

O número de casos de suspeita diagnóstica por ano foi variável, de acordo com a fig. 2.

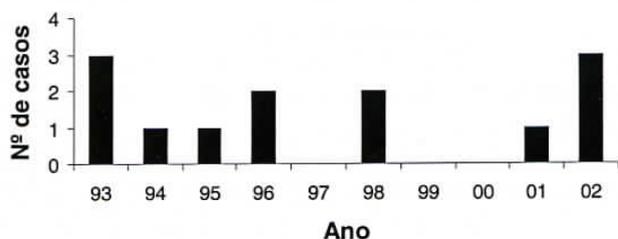


Fig. 2 - Número de casos de suspeita diagnóstica por ano.

No que diz respeito às manifestações clínicas, registou-se uma maior frequência da má progressão ponderal, diarreia, distensão abdominal e atrofia muscular (fig. 3).

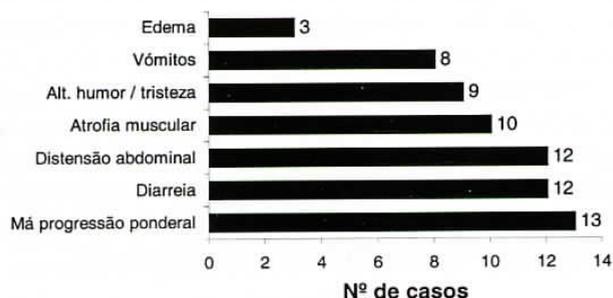


Fig. 3 - Manifestações clínicas.

Nenhum dos casos apresentava antecedentes familiares de doença celíaca.

Quanto à história alimentar, verificámos que dez crianças (77%) foram amamentadas, a maior parte durante um período igual ou inferior a um mês (60%), três casos durante dois meses (30%) e um caso durante dois meses e meio; em todas as crianças, o glúten foi introduzido depois dos 4 meses. Verificámos existência de relação entre a idade de introdução do glúten na alimentação e o início da doença, de acordo com a descrição clássica. O intervalo de tempo entre a data de introdução do glúten na dieta e a data de início da doença variou entre um mês e 11 meses (mediana: um mês).

A mediana da idade no início dos sintomas foi sete meses (dez casos antes dos 12 meses, com valor mínimo de cinco meses; três casos entre os 12 e os 22 meses). A idade da suspeita diagnóstica variou entre 7 e 23 meses, com um maior número de casos (46%) entre os 12 e os 18 meses.

À data da suspeita diagnóstica, metade dos doentes apresentava anemia; em todos se verificou diminuição da D-xilosémia aos 60 minutos, estando francamente dimi-

nuída (inferior a 7 mg/dl) em oito casos (62%); a determinação dos AAG foi efectuada em dez casos e em todos revelou valores aumentados (IgA: média=342 UI, mín.=216 UI, máx.=721 UI; IgG: média=309 UI, mín.=184 UI, máx.=486 UI).

Todas as crianças realizaram biópsia jejunal, tendo sido sempre possível obter confirmação histológica da suspeita clínica.

**Evolução.** Duas crianças abandonaram a consulta no 1º ano de seguimento; nas 11 restantes, que têm sido acompanhadas desde a altura da suspeita diagnóstica, o tempo de seguimento variou entre sete meses e oito anos. O cumprimento razoável da dieta associou-se a uma evolução favorável, com recuperação do peso e dos parâmetros laboratoriais alterados inicialmente (figs. 4 e 5).

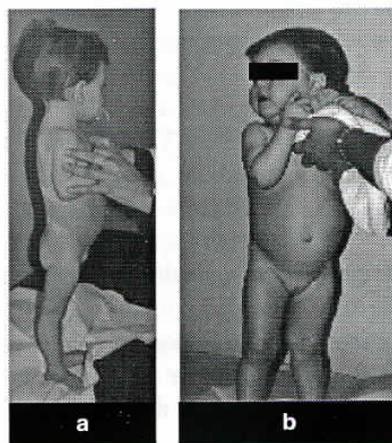


Fig. 4 - a) J.A.S. aos 11 meses de idade (três meses depois do início da doença). b) J.A.S. aos 12 meses de idade (um mês depois do início da dieta sem glúten).

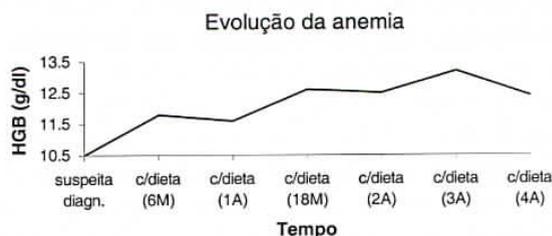


Fig. 5 - Evolução da anemia num caso com cumprimento da dieta (M = mês; A = ano).

O incumprimento da dieta esteve sempre associado a deterioração dos parâmetros laboratoriais. Num caso de não adesão por completo à dieta, verificou-se refratariedade extrema da anemia, apesar de terapêutica com ferro.

Quatro casos mantêm-se em vigilância, com uma biópsia; três já efectuaram duas biópsias. Quatro doentes já foram submetidos a sobrecarga com glúten (apenas um não recaiu); em três casos, o diagnóstico é definitivo (fig. 6).

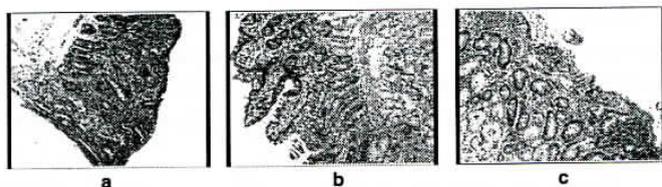


Fig. 6 - Biópsias jejunais de um doente com doença celíaca. a) Primeira biópsia, efectuada na altura da suspeita diagnóstica. b) Segunda biópsia, efectuada após dois anos de dieta sem glúten. c) Terceira biópsia, após prova de provocação com glúten.

### Discussão

Nas crianças, a doença celíaca manifesta-se habitualmente entre os 9 e os 18 meses de idade, sendo considerada mais frequente no sexo feminino, com uma relação de aproximadamente 2:1 para a maioria dos autores<sup>1-5</sup>. No nosso grupo, encontramos um predomínio no sexo feminino um pouco superior (3:1). No que diz respeito às manifestações clínicas mais frequentes, observámos que corresponderam ao quadro clínico típico. Verificámos que a idade de introdução do glúten na dieta se correlacionava com a idade de início da doença, corroborando as observações de vários autores<sup>9,12,22-24</sup>, com excepção de um caso (em que o intervalo de tempo entre a data de introdução do glúten e a data de início dos sintomas foi de 11 meses). A nossa análise não permite estudar com rigor a influência do aleitamento materno na história natural da doença, nem a possibilidade de o aleitamento materno ser um factor de protecção para a doença celíaca, como descrito por alguns autores<sup>9,22,25-27</sup>. Em todos os nossos casos, o período de aleitamento materno nunca ultrapassou uma duração máxima de dois meses e meio e nunca se prolongou até à idade de introdução do glúten, ou seja, nunca assumiu as características descritas como associadas quer ao adiamento do início da doença, quer à diminuição da sua incidência.

Na altura da suspeita diagnóstica, todos os nossos doentes apresentavam peso dois desvios-padrão abaixo do correspondente à idade, na sua curva de percentil habitual. Quanto aos exames complementares de diagnóstico, metade das crianças tinha anemia, do tipo hipocrómico normo ou microcítico, com valores de ferritina sempre francamente diminuídos. Todos os doentes tinham valores de D-xilosemia aos 60 minutos abaixo do valor de referência e AAG (IgA e IgG) marcadamente aumentados.

Consideramos que a biópsia do intestino delgado continua a ser fundamental para o diagnóstico da doença celíaca.

Em todos os nossos doentes verificámos que, com o cumprimento da dieta sem glúten, ocorreu uma evolução clínica favorável, com melhoria manifesta do estado geral e do humor (em uma a duas semanas), recuperação rápida do peso e desaparecimento da diarreia (num intervalo de tempo sempre inferior a um mês).

No que diz respeito às alterações laboratoriais, registámos também uma evolução favorável após o início da dieta. Os parâmetros hematológicos monitorizados (valores de hemoglobina e de ferritina) revelaram, em todos os casos, uma melhoria significativa aos seis meses de dieta, com normalização entre os seis meses e o primeiro ano de dieta. Quanto à xilosemia aos 60 minutos, também observámos uma normalização dos valores ao ano de dieta, em todos os casos.

Na nossa experiência, o doseamento sérico dos AAG constitui um bom indicador do grau de cumprimento da dieta. Para além disso, este exame revestiu-se de particular interesse na altura da prova de provocação com glúten, mais concretamente na determinação da recaída (momento ideal para efectuar a 3ª biópsia), permitindo minimizar o tempo de exposição ao glúten (fig.7). Embora seja em regra considerado que, relativamente à detecção de doença celíaca activa, os anticorpos anti-gliadina da classe A (AAG IgA) são mais específicos e os da classe G (AAG IgG) mais sensíveis<sup>7,12,13</sup>, tal não foi verificado de forma significativa no nosso grupo. Também não encontramos diferenças significativas entre a sensibilidade deste exame e a idade dos doentes, ao contrário de alguns autores, que descrevem uma maior sensibilidade do método em crianças com idade inferior a dois anos, relativamente a crianças mais velhas e adultos<sup>7,12</sup>. Contudo, o facto de o grupo estudado corresponder a uma faixa etária relativamente estreita, pode ter tido influência nestes resultados.

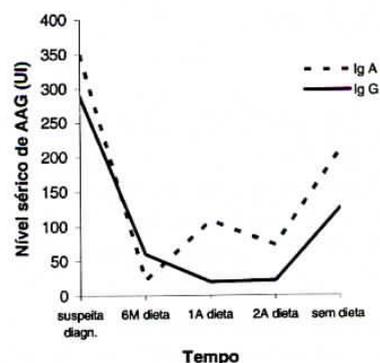


Fig. 7 - Evolução dos anticorpos anti-gliadina no mesmo caso da fig. 5; mostra a variação com e sem dieta e ilustra a sua utilidade para determinar a recaída (M = mês; A = ano).

Como já referimos, para além da sua importância no diagnóstico da doença celíaca, consideramos que os testes serológicos têm sobretudo grande utilidade na monitorização da aderência à dieta sem glúten. Contudo, ainda não dispomos de dados que nos permitam comparar a sensibilidade e especificidade dos anticorpos anti-endomísio com os anticorpos anti-gliadina. Não temos experiência na utilização dos anticorpos anti-transglutaminase.

De acordo com a nossa experiência, a vigilância periódica do peso, do hemograma e resultados da determinação dos anticorpos anti-gliadina, possibilita um seguimento adequado das crianças com doença celíaca.

### Conclusão

Em 10 anos de consulta, foi colocada a hipótese diagnóstica de doença celíaca em 13 casos, em três dos quais o diagnóstico é definitivo. A mediana da idade da suspeita diagnóstica foi 13 meses e a forma de apresentação correspondeu ao quadro clínico clássico.

Consideramos que a biópsia do intestino delgado continua a ser fundamental para o diagnóstico da doença celíaca.

O cumprimento razoável da dieta associou-se sempre a uma evolução clínico-laboratorial favorável. Obtivemos um seguimento adequado destes doentes mediante a vigilância periódica do peso, do hemograma e determinação dos anticorpos anti-gliadina.

### Bibliografia

1. Gravey M, Burke V. *Pediatric Gastroenterology and Hepatology*. Blackwell Scientific Publication, 1993.
2. Roy CC, Silverman A, Alagille D. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. Mosby, 1995.
3. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition: Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; **65**: 909-11.
4. Ramalho PM, Ferreira MG. Doença Celíaca sem recaída: um falso diagnóstico? *Rev Port Pediatría* 1991; **22**: 371-4.
5. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; **2**(9): 647-55.
6. Branski D, Troncone R. Coeliac disease: A reappraisal. *J Pediatr* 1998; **133**(2): 181-7.
7. Troncone R, Greco L, Auricchio S. Gluten-sensitive enteropathy. *Pediatr Clin North Am* 1996; **43**(2): 355-71.
8. Portela F, Pontes JM, Gomes D, Vedes J, Toste M, Andrade P, Leitão M, Freitas D. Doença Celíaca: a propósito de dois casos clínicos. *Revista de Gastroenterologia* 1994; **11**: 45-54.
9. Kelly DA, Phillips AD, Elliot EJ, Dias JA, Walker-Smith JA. Rise and fall of coeliac disease 1960-85. *Arch Dis Child* 1989; **64**(8): 1157-60.
10. Ascher H, Krantz I, Kristiansson B. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch Dis Child* 1991; **66**: 608-611.
11. Challacombe DN. Screening tests for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1995; **73**(1): 3-4.
12. Lerner A, Lebenthal E. The Controversy of the Use of Anti-gluten Antibody (AGA) as a Diagnostic Tool in Coeliac Disease (Editorial). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; **12**(4): 407-9.
13. Fasano A. Coeliac Disease: The Past, the Present, the Future (Commentaries). *Pediatrics* 2001; **107**(4): 768-70.
14. Kotze LM, Utiyama SR, Nishihara RM, Mocelin V, Carvalho RF, Zeni M, Amarante HM. Comparison of IgA class reticulín and endomysial antibodies for the diagnosis and dietary control in coeliac disease. *Arq Gastroenterol* 1999; **36**(4): 177-84.
15. Ghedira I, Sghiri R, Ayadi A, Sfar MT, Harbi A, Essoussi AS, Amri F, Korbi S, Jeddi M. Anti-endomysium, anti-reticulín and anti-gliadin antibodies, value in the diagnosis of coeliac disease in the child. *Pathol Biol(Paris)* 2001; **49**(1): 47-52.
16. Hakeem V, Fifield R, Al-Bayaty HF, Aldred MJ, Walker DM, Williams J, Jenkins HR. Salivary IgA anti-gliadin antibody as a marker for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1992; **67**: 724-7.
17. Fasano A. Tissue transglutaminase: The Holy Grail for the diagnosis of coeliac disease, at last? *J Pediatr* 1999; **134**(2): 134-5.
18. Troncone R, Maurano F, Rossi M, Micillo M, Greco L, Auricchio R, Salerno G, Salvatore F, Sacchetti L. IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for coeliac disease. *J Pediatr* 1999; **134**(2): 166-71.
19. Clemente MG, Musu MP, Frau F, Lucia C, Virgili S. Antitissue Transglutaminase Antibodies Outside Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; **34**: 31-4.
20. Collin P. New diagnostic findings in coeliac disease. *Ann Med* 1999; **31**(6): 399-405.
21. Sugai E, Selvaggio G, Vasquez H, Viola M, Mazure R, Pizarro B, Smecul E, Flores D, Pedreira S, Maurino E, Gomez JC, Bai JC. Tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease: assessment of a commercial kit. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**(9): 2318-22.
22. Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of the effect of infant feeding on coeliac disease. *Ann Nutr Metab* 2001; **45**(4): 135-42.
23. Challacombe DN, Mecrow IK, Elliot K, Clarke FJ, Wheeler EE. Changing infant feeding practices and declining incidence of coeliac disease in West Somerset. *Arch Dis Child* 1997; **77**(3): 206-9.
24. Falth-Magnusson K, Franzen L, Jansson G, Laurin P, Stenhammar L. Infant feeding history shows distinct differences between Swedish coeliac and reference children. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; **7**(1): 1-5.
25. Greco L, Auricchio S, Mayer M, Grimaldi M. Case control study on nutritional risk factors in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; **7**(3): 395-9.
26. Ivarsson A, Persson LA, Hernell O. Does breast feeding affect the risk for coeliac disease? *Adv Exp Med Biol* 2000; **478**: 139-49.
27. Cataldo F, Maltese I, Paternostro D, Traverso G, Albegiani A. Coeliac disease and dietary habits in the 1st year of life. *Minerva Pediatr* 1991; **43**(1-2): 7-10.