

CRITÉRIOS E TÉCNICAS PARA DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

Joyce R Henning¹, Juliana da Silveira Schauren²

Resumo

A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune inflamatória crônica desencadeada em indivíduos geneticamente predispostos pela ingestão de glúten, que através de processos imunológicos afetam o intestino delgado que pode culminar na atrofia nas vilosidades e redução na capacidade em absorver nutrientes. A doença celíaca é considerada uma doença de difícil diagnóstico, pois pode se apresentar de forma assintomática, exigindo assim um conhecimento maior sobre seus aspectos patológicos. Seu diagnóstico pode ser feito através de sorologia, biópsia do intestino delgado e tipagem HLA. Os marcadores sorológicos conhecidos como padrão ouro são anticorpos antiendomísio da classe IgG (EMA) e os anticorpos antitransglutaminase tecidual da classe IgA (anti-tTG). As complicações mais graves associadas à doença celíaca são neoplasias do intestino delgado e linfoma. O tratamento é feito através de dieta definitiva isenta de glúten, porém a dieta só deve ser iniciada após confirmação de diagnóstico. Pretende-se com este trabalho rever os conceitos clínicos e patológicos baseados em evidências científicas, a fim de trazer mais informações auxiliando no diagnóstico da DC, e evitando remissões durante o tratamento, prevenindo complicações graves como neoplasias do intestino delgado e linfoma.

Palavras-chave: Doença celíaca. HLA DQ2/ DQ8. Glúten.

Abstract

Celiac disease (CD) is a chronic inflammatory autoimmune disease triggered in genetically predisposed individuals by the ingestion of gluten, which through immunologic processes affect the small intestine that can culminate in villous atrophy and reduction in the ability to absorb nutrients. Celiac disease is considered a disease of difficult diagnosis, as it can be asymptomatic, thus demanding a greater knowledge about its pathological aspects. Its diagnosis can be made through serology, small intestine biopsy and HLA typing. Serological markers known as gold standard are IgG-class anti-endomysium antibodies (EMA) and IgA-class anti-transglutaminase (anti-TTG). The most severe complications associated with celiac disease are small intestine neoplasms and lymphoma. Treatment is done through a definitive gluten-free diet, but the diet should only be initiated after confirmation of diagnosis. This work intends to review the clinical and pathological concepts based on scientific evidence, in order to bring more information assisting in the diagnosis of CD, and avoiding remissions during treatment, preventing serious complications such as small intestine neoplasms and lymphoma.

Keywords: Celiac disease. HLA DQ2/DQ8. Gluten.

Introdução

A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune inflamatória crônica desencadeada em indivíduos geneticamente predispostos pela ingestão de glúten, que através de processos imunológicos afetam o intestino delgado (NOBRE *et al.*, 2007).

¹ Acadêmico do Curso de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: joycerodrigueshenning@gmail.com

² Biomédica, Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: juliana.schauren@utp.br

Há um aumento na incidência de desenvolvimento da DC em parentes de primeiro grau de portadores da doença, em indivíduos com diabetes melitos, doenças autoimunes e síndrome de Down. Para um diagnóstico precoce e condução terapêutica adequada, é indispensável que profissionais da área da saúde tenham conhecimento a respeito das características clínicas da doença e de seu diagnóstico, evitando as complicações associadas à DC em seus pacientes (BAI, CIACCI, 2017).

Os pacientes podem ser assintomáticos, porém apresentando atrofia nas vilosidades do intestino delgado e sorologia positiva, e sintomáticos apresentando: diarreia, desnutrição, síndrome de má absorção, dor abdominal, distensão, perda de peso, déficit de crescimento, anemia, deficiência de ferro, constipação, osteoporose, infertilidade, hipotireoidismo, diabetes e neoplasias. A variabilidade na apresentação dos sintomas pode dificultar o diagnóstico para profissionais da saúde que não estão familiarizados com a complexidade da doença (PELLEBOER *et al.*, 2011).

Atualmente, a biópsia do intestino delgado associada à sorologia positiva específica para DC é recomendada como o padrão ouro para o diagnóstico da doença. Os testes sorológicos específicos para DC incluem a pesquisa de anticorpos contra gliadina (AGAs), antitransglutaminase tecidual (tTG) ou antiendomísio (EMA), sendo esse considerado como padrão sorológico ouro. Devido à associação entre a DC e os marcadores HLA DQ2 e DQ8, a tipagem HLA pode ser usada para a determinação do risco da doença, a ausência destes marcadores descarta a suspeita da DC em pacientes assintomáticos (HORAN, 2018; YUAN *et al.*, 2013).

O tratamento é realizado através de uma dieta restritiva sem glúten, e o curso da doença pode ser acompanhado por testes sorológicos. A dieta deve ser respeitada para evitar complicações associadas a DC como neoplasia do intestino delgado, linfomas, osteoporose e mortalidade. Estudos sugerem que o teste periódico para IgA anti-tTG ou anticorpos de peptídeos sintéticos de gliadina desamidada (anti-DGP) é o método preferido para monitorar a adesão à dieta (BAI, CIACCI, 2017).

Visando orientar os profissionais da área da saúde sobre os riscos da DC e sobre a melhor abordagem terapêutica, esta revisão tem como objetivo revisar os critérios e técnicas utilizadas para o diagnóstico da doença celíaca.

Metodologia

Este trabalho é uma revisão de literatura desenvolvida nos meses de julho a novembro de 2018, utilizando as bases de dados Periódicos Capes e Scielo, sendo os artigos selecionados através das palavras chaves: doença celíaca, glúten, HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Foram selecionados trabalhos dos últimos 11 anos.

Discussão

A doença celíaca é uma doença inflamatória crônica autoimune resultando da interação de três fatores fundamentais para se tornar ativa: fator ambiental através da ingestão de glúten, predisposição genética pela presença dos alelos dos antígenos leucocitários humanos HLADQ2/

DQ8, e imunológicos por disfunção da resposta imunológica na mucosa gastrointestinal levando à atrofia das vilosidades e redução na capacidade de absorver nutrientes (CECILIO; BONATO, 2015).

Manifestações clínica da Doença Celíaca

As manifestações clínicas da DC podem variar, conforme descrito na figura 1. Seus principais sintomas são: gastrointestinais como diarreia, prisão de ventre, perda de peso, anemia.

Na forma clássica o celíaco apresenta principalmente sintomas gastrointestinais como diarreia, desnutrição, síndrome de má absorção, dor abdominal, distensão e perda de peso e atraso no crescimento. Na assintomática, também conhecida como silenciosa, caracterizada pela ausência de sinais e sintomas, porém positividade nos testes sorológicos. Na forma atípica o paciente pode apresentar sintomas gastrointestinais, anemia ferropênica, osteoporose, infertilidade, neuropatia periférica e elevação das transaminases. Por fim temos a Doença celíaca refratária: sua forma é extra intestinal pode ser acompanhada de sintomas gastrointestinais, porém sua principal característica é a presença de anemia ferropênica (BARDELLINI *et al.*, 2014; SILVA; FURLANETTO, 2010).

	Sintomas Clínicos	Sorologia	Marcadores HLA	Histologia
DC Clássica	Diarreia, desnutrição, síndrome de má absorção, dor abdominal, distensão, perda de peso e atraso no crescimento	Positiva	Presentes	Geralmente com atrofia das vilosidades
DC Atípica	Sintomas gastrointestinais, anemia ferropênica, osteoporose, infertilidade, neuropatia periférica e elevação das transaminases	Positiva	Presentes	Grau de atrofia das vilosidades variável com alterações sutis da microarquitetura intestinal
DC Silenciosa	Ausência de sinais e sintomas	Positiva	Presentes	Atrofia das vilosidades intestinais
DC Refratária	Forma extra intestinal pode ser acompanhada de sintomas gastrointestinais, porém sua maior característica é a presença de anemia ferropênica	Positiva ou negativa	Presentes	Ausência de atrofia das vilosidades, presença de infiltração linfocitária

Fonte: O autor adaptado (BARDELLINI *et al.*, 2014; SILVA; FURLANETTO, 2010).

Patogênese

O glúten corresponde a uma mistura de proteínas encontrada nas sementes dos cereais (como trigo, cevada, centeio, aveia e outras) constituída por gliadinas e gluteninas. Em pacientes com DC, quando o glúten é ingerido, ele é absorvido no intestino delgado, reconhecido pelas células apresentadoras de antígeno, processado e apresentado por moléculas de HLA DQ2 e/ou DQ8 aos linfócitos TCD4, que se tornam ativos estimulando a resposta imunológica. As citocinas inflamatórias liberadas causam uma enteropatia levando à atrofia das vilosidades e redução na capacidade de absorver nutrientes. Já os linfócitos B possuem a mesma especificidade de reconhecimento, porém reconhecem o antígeno inteiro, liberam anticorpos como (AGA IgA, EMA IgA, anti-tTG IgA) que ficarão circulantes no sangue na fase ativa da doença. (CECILIO; BONATO 2015; MARTINES *et al.*, 2016).

As células T respondem a estes peptídeos que se encontram ligados aos haplótipos predisponentes da doença, HLA DQ2 ou HLA DQ8, liberando citocinas pró inflamatórias responsáveis pelo dano tecidual gerando um estímulo que provoca proliferação e expansão clonal de linfócitos B. Se não houver estímulo, as células B em proliferação retornam ao estado de repouso e entram em reservatório de células de memória (SELLESKI, 2018).

Diagnóstico

O diagnóstico da doença celíaca é realizado inicialmente pela sorologia, através dos marcadores Anti-tTG IgA e IgA sérica total. Em pacientes IgA sérica deficiente ou tTG IgA positivo, recomenda-se que sejam testados anticorpos IgG como EMA, DGP- IgG ou anti-tTG IgG em uma segunda amostra de sangue para confirmação. Em pacientes sintomáticos com um teste sorológico positivo, recomenda-se biópsia do intestino delgado. Em pacientes assintomáticos com um teste positivo, recomenda-se dieta com glúten por 3 meses e após repetir os exames, persistindo os resultados encaminha-se para biópsia para confirmação. O fluxograma para o diagnóstico da doença celíaca está representado na figura 2. Sorologia positiva e biópsia positiva confirmam o diagnóstico para DC. Se a sorologia der negativa e a biópsia der positivo a amostra deve ser encaminhada para pesquisa do genótipo HLA DQ2/DQ8. Se a sorologia der negativa e a biópsia der negativa, desconsiderar suspeita de DC e investigar síndrome do intestino irritável. Em locais onde a biópsia é ineficiente ou indisponível, a confirmação pode ser através do EMA colhendo uma segunda amostra de sangue (BAI *et al.* 2013; BAI, CIACCI, 2017).

Os marcadores sorológicos conhecidos como padrão ouro são (EMA IgG e os anti-tTG IgA) (BAI *et al.* 2013). Ver fig. 2 próxima página.

A sensibilidade dos marcadores sorológicos está diretamente relacionada ao consumo de glúten, podendo ser acompanhado por testes anti-tTG IgA e DGP IgA após início do tratamento (SILVA; FURLANETTO, 2010).

Pacientes com doença tireoidiana ou hepática, podem apresentar títulos de anti-tTG baixo, gerando um falso positivo (BAI, CIACCI, 2017).

Marcadores Sorológicos

Antitransglutaminase tecidual (tTg)

A transglutaminase tecidual é o principal auto antígeno reconhecido pelo teste do anticorpo antiendomíseo, é direcionado a enzima transglutaminase sendo o tTg altamente sensíveis e específicos para o diagnóstico da DC. O teste IgA- tTg é altamente específico, quando seu resultado está alterado deve ser orientada a biópsia do intestino delgado. Recentemente, foi desenvolvida uma nova técnica de triagem baseada no método de radioimunoensaio (RIA), que permite dosagem

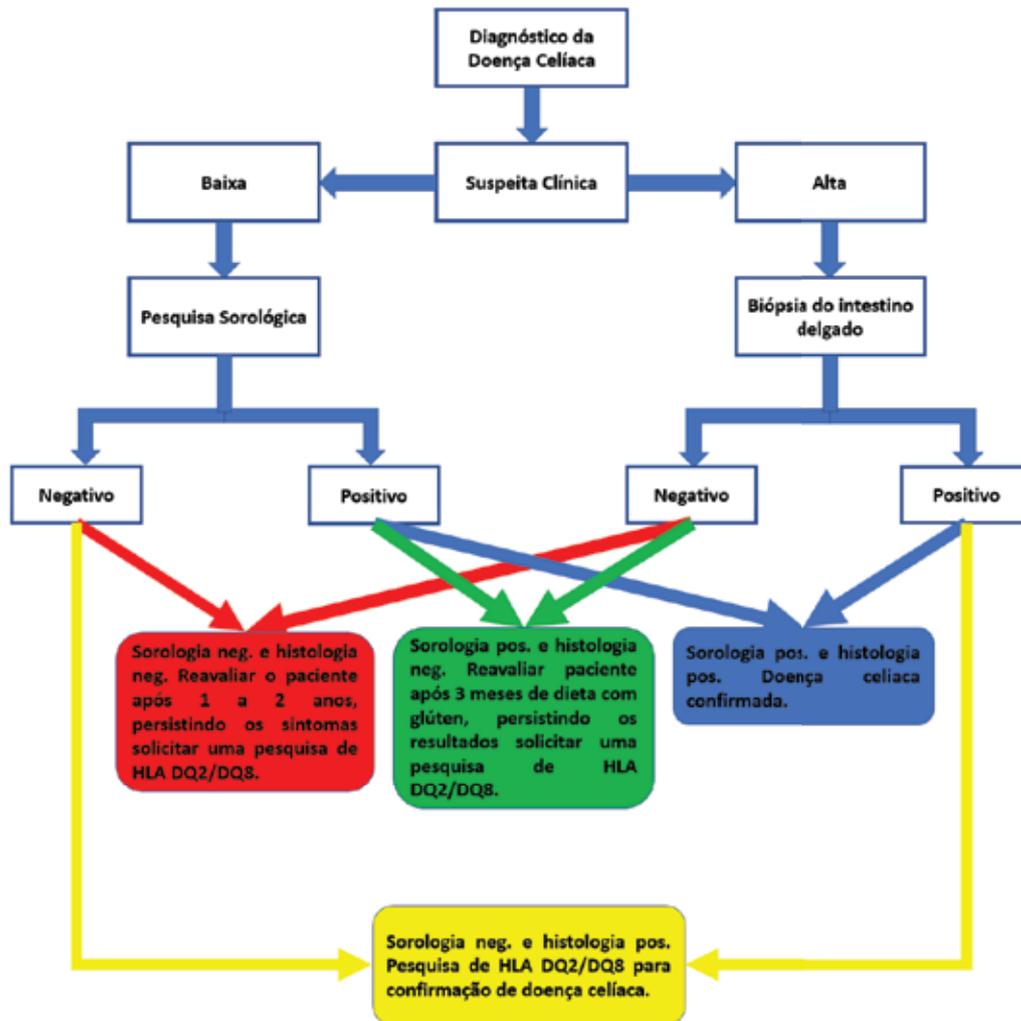


Figura 2: Fluxograma para diagnóstico da Doença Celíaca. Fonte: o Autor adaptado (BAI *et al.*, 2013; BAI, CIACCI, 2017).

IgA anti-tTG na saliva humana, evitando coleta de sangue, o que facilita o diagnóstico da DC especialmente em crianças (BARDELLINI *et al.*, 2014).

Antiendomísio (EMA)

O endomísio é uma bainha de fibrilas reticulares que circulam as fibras musculares do esôfago distal de macacos, cordão umbilical de humanos ou jejuno e apêndice humanos. Os anticorpos antiendomísio e antirreticulina resultam em interações entre a gliadina e os componentes da matriz extracelular, que se comportam como auto antígenos. Os anticorpos ligam-se ao endomísio, produzindo um padrão de coloração característico que pode ser visualizado com imunofluorescência indireta. Sua presença sugere atrofia de vilosidades no intestino delgado podendo ser confirmada através de biópsia.

O teste para anticorpos da classe IgA antiendomísio têm sensibilidade entre 85-100% e especificidade entre 95-99% desde que haja atrofia das vilosidades intestinais (SOARES *et al.*, 2012).

Desamidados sintéticos (DGPs)

É um teste imunoenzimático (ELISA) para a detecção de anticorpos do tipo IgA e IgG dirigidos contra peptídeos sintéticos e desamidados de gliadina. Sua alteração indica presença de anticorpos para peptídeos de gliadina, sendo altamente sensível e específica para detecção de DC (BAI, CIACCI, 2017).

Antigliadina (AGAs)

A gliadina é o principal agente tóxico causador da DC, os anticorpos antigliadina são predominantemente das classes IgA e IgG, após adesão da dieta isenta de glúten seus níveis começam a declinar. AGAs IgA é mais específico para DC, porém AGAs IgG é mais sensível. Em pacientes celíacos não tratados seus níveis encontram-se elevados (SOARES *et al.*, 2012).

IgA sérica total

Sua deficiência dificulta o diagnóstico através dos testes EMA IgA e tTg IgA. Em casos de suspeita de DC e IgA abaixo do valor de referência, orienta-se fazer sorologia EMA IgG e tTg IgG para confirmação de DC (BAI *et al.*, 2013).

Tipagem HLA

Devido a associação de DC e especificidades HLA, DQ2 e DQ8, a tipagem HLA pode ser usada para a determinação do risco da doença (WESSELS *et al.*, 2015).

Dentre a população mundial, os alelos HLA-DQ2 e DQ8 estão presentes em 98,6% dos pacientes com DC sendo que HLA-DQ2 está presente em cerca de 95%, e HLA-DQ8 em cerca de 5%. Em pacientes não celíacos, mas com parentesco de primeiro grau, esta porcentagem é de aproximadamente 40% (CECILIO; BONATO, 2015).

Biópsia de intestino delgado

A biópsia de intestino delgado, tem objetivo de investigar alterações na mucosa, como atrofia das vilosidades das células do intestino. Os achados histológicos nas biópsias de mucosa duodenal na doença celíaca não tratada podem ser graduados em 4 estágios, segundo Marsh: estágio 1- aumento do número de linfócitos intraepiteliais, com infiltração de linfócitos na lâmina própria; estágio 2- hiperplasia de criptas; estágio 3- atrofia vilosa; estágio 4- perda completa das vilosidades, com aumento de apoptose e hiperplasia de criptas (SOARES *et al.*, 2012).

Diagnóstico Diferencial de Sensibilidade ao Glúten não Celíaca e Alergia ao Glúten

Sensibilidade ao glúten não celíaca é uma enteropatia que se deve a mecanismos de imunidade inata, podendo estar associada a outras patologias gastrointestinais como a síndrome do intestino irritável. Na sensibilidade ao glúten a mucosa do intestino delgado não sofre alterações citológicas. A patologia se manifesta com sintomas intestinais ou extra intestinais que podem surgir dentro de horas ou dias após a ingestão do glúten, melhorando ou desaparecendo após sua retirada. Seu diagnóstico é igual ao da DC, porém se torna válido após exclusão da mesma (FERNANDES, FERREIRA, 2016).

Já na alergia ao glúten, quando o mesmo é ingerido suas proteínas são absorvidas pelo trato gastrointestinal onde interagem com o sistema imunológico, gerando reações de hipersensibilidade liberada por mediadores como a histamina podendo ser mediadas ou não pela Imunoglobulina E (IgE). Suas reações podem ser cutâneas, gastrointestinais e em casos mais severos anafilaxia. Seu diagnóstico é realizado pela dosagem de IgE e por uma dieta de exclusão de alimentos contendo glúten (SILVA *et al.*, 2018).

Tratamento

O tratamento apresenta-se em forma de uma dieta sem glúten acompanhada por uma nutricionista, a fim de detectar deficiências ou excessos de nutrientes. A DC não tratada tem alta morbimortalidade, podendo causar anemia, infertilidade, osteoporose e câncer, principalmente linfoma intestinal. Os testes anti-tTG IgA e DGP IgA, são utilizados para acompanhamento de danos da mucosa, e consumo de glúten. Títulos persistentes ou crescentes indicam exposição significativa (SILVA, FURLANETTO, 2010; BAI, CIACCI, 2017).

Conclusão

A DC é uma doença autoimune crônica de diagnóstico complexo especialmente nos pacientes assintomáticos ou com manifestações atípicas. É uma doença associada a diversas comorbidades e complicações graves, que podem ser evitadas caso o paciente receba um diagnóstico precoce. Conclui-se com este estudo que, anticorpos IgA, contra a transglutaminase tecidual (tTG) e endomísio (EmA) são os melhores marcadores sorológicos para diagnóstico de DC, porém a biópsia intestinal ainda deve ser considerada como padrão ouro. Diagnósticos duvidosos podem ser confirmados com a genotipagem do HLA-DQ2/DQ8. Após confirmação da DC, o paciente inicia uma dieta isenta de glúten por tempo indeterminado, a mesma deve ser seguida à risca, a fim de evitar complicações futuras. O biomédico tem um papel importante no diagnóstico laboratorial da DC, pois realiza exames para a pesquisa dos anticorpos e marcadores genéticos, que estão relacionados com a doença celíaca. Portanto, é de extrema importância que o biomédico tenha conhecimento sobre a doença, e esteja apto para a realização do exame, auxiliando na eficácia do diagnóstico.

Referências

- BAI J. C.; FRIED M.; CORAZZA G.R.; SCHUPPAN D.; FARTHING M.; CATASSI C.; GRECO L.; COHEN H.; CIACCI C.; ELIAKIM R.; FASANO A.; GONZALEZ A.; KRABSHUIS J. H.; MAIR A. Word gastroenterology Organization Global Guidelines on Celiac Disease, *J Clin Gastroenterol*, vol. 47, número 2, pág. 121-126, 2013.
- BAI J. C.; CIACCI C. Word Gastroenterology Organization Global Guidelines on Celiac Disease, *J Clin Gastroenterol*, vol. 51, número 9, pág. 755-768, 2017.
- BARDELLINI E.; AMADORI F.; RAVELLI A.; SALEMME M.; LONARDI S.; VILLANACCI V.; MAJORANA A., Histopathological findings in the oral mucosa of celiac patients, *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Madrid, vol. 106, número 2, pág. 86-91, 2014.
- CECILIO L. A.; BONATO M. W. Prevalência do HLA DQ2 e HLA DQ8 em Pacientes Portadores da Doença Celíaca, nos seus familiares e na População Geral, *ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.*, vol. 28, número 3, pág. 183-185, 2015.
- FERNANDES; INÊS CRISTINA FERREIRA. Non Celiac Gluten Sensitivity: a real disease. 2016. Trabalhos finais de Mestrado Integrado - Faculdade de Medicina, *Repositório da Universidade de Lisboa*, Lisboa, 2016.
- HORAN M.P.; CHAI S.Y.; MUNUSAMY N.; TAY K.H.; WIENHOLT L.; TYE-DIN J.A.; DAVESON J.; VARMEY M.; BADRICK T. High rates of variation in HLA-DQ2/DQ8 testing for coeliac disease: results from an RCPAQAP pilot program, *J Clin Pathol*, vol.71, número 10, pág. 900-905, 2018.
- MARTINEZ DE ZABARTE F. J. M.; ROMERO R. G.; AMARAL I. R.; CAMPOS M. L.; SAINZ E. U. Coeliac disease: what are the characteristics of our patients at the time of diagnosis, *rev. Pediatr Aten Primaria, Madrid*, vol. 18, número 70, pág. 141-149, 2016.
- NOBRE S. R.; SILVA T.; CABRAL J. E. P. Doença Celíaca Revisada, *Ge j portal gastroenterol*, pág. 184-193, 2007.
- SAHIN Y.; BARUT K.; KUTLU T.; COKUGRAS F. C.; ADROVIC A.; SAHIN S.; ERKAN T.; KASAPCOPUR O. Triagem Sorológica para Doença Celíaca em Crianças com Resistência à Colchicina Febre Mediterrânica Familiar, *Arq Gastroenterol*, vol. 55, número 2, pág. 175, 2018.
- SELLESKI N.; ALMEIDA L. M.; ALMEIDA F. C.; PRATESI C.B.; NOBREGA K.Y.M; GANDOLFI L. Prevalence of Celiac Disease Predisposing Genotypes, Including HLA-DQ2.2 Variant, in Brazilian Children, *Arq gastroenterol*, pág. 06, 2018.
- SILVA E. B.; OLIVEIRA N. D.; MOURA R. DE L.; PONTES E. D. S.; ARAUJO M. G. G.; DANTAS E. N. DOS A.; SILVA C. P.; PONCIANO C. DA S.; SOUZA J. T. A.; OLIVEIRA S. C. A.; DONATO N. R. D. Alergia Alimentar: Principais Alimentos Envolvidos – uma Revisão, *International Journal of Nutrology* ; Ed11, pág. 24, 2018.
- SILVA T. S. G.; FURLANETTO T. W. Diagnóstico da doença celíaca em adultos, *Revista Assoc Med Bras*, pág. 122, 2010.
- SOARES J. L. M. F.; PASOUALOTTO A. C.; ROSA D. D.; LEITE V.R. da S. Métodos Diagnósticos consulta rápida. 2ª ed. Porto Alegre: *Editora Artmed*, pág. 772-774, 2012.
- WESSELS M. M.; VRIEZING S. L.; KOLETZKO S.; WERKSTETTER K.; VILLASANTE G. C-DE.; SHAMIR R.; HARTMAN C.; PUTTER H.; VAN DER PAL S. M.; WIJMENGA C.; BRAVI E.; MEARIN L. Mon behalf of the Prevent CD study group Impact on parents of HLA_DQ2/DQ8 genotyping in healthy children from coeliac families, Short Report, *Europa journal of Human Genetics* 23, pág. 405-408, 2015.
- YUAN J.; GAO J.; XIN L.; LIU F.; WIJMENGA C.; CHEN H.; GILISSEN J. L. The Tip Of The “Celiac Iceberg” In China: A Systematic Review And Meta-Analysis - *Plos one*, pág 12, 2013.