U.PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

2009/2010

Doença Celíaca

Aluna: **Cátia Andreia de Oliveira Matos**

Tutor: **Dr.ª Marta Salgado Rodrigues**

Porto, Junho de 2010

Resumo

Introdução: A doença celíaca representa um distúrbio auto-imune precipitado pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos. A sua prevalência é superior ao que se pensava, com aumento do número de casos silenciosos e de casos diagnosticados em adultos, estando estimada em 0.5-1% na população Caucasiana.

Objectivos: O presente trabalho tem como objectivo a realização de uma revisão bibliográfica completa e actualizada sobre a Doença Celíaca, focando os conteúdos de maior importância para a prática clínica futura.

Desenvolvimento: É uma patologia multissistémica que atinge, fundamentalmente, o tracto gastrointestinal e que se caracteriza por lesão inflamatória crónica da mucosa do intestino delgado resultando em infiltrados linfocitários, atrofia vilosa, hiperplasia das criptas e alterações funcionais subsequentes. A clínica é heterogénea, variando desde casos assintomáticos a casos severamente sintomáticos, incluindo quadros de má-absorção. É frequente a sua associação com outras patologias, nomeadamente, do foro auto-imune e o risco de neoplasia é o dobro nesta população, principalmente, quando a doença não está controlada. O diagnóstico é estabelecido com base no resultado dos testes serológicos, da biópsia duodenal e observação da resposta à terapia. O único tratamento comprovadamente eficaz consiste na exclusão do glúten da dieta, que provoca a reversão da sintomatologia e das lesões histológicas, sendo fulcral a educação e monitorização contínuas dos doentes. Novos alvos de tratamento e modalidades terapêuticas não dietéticas estão a ser investigados e a conquistar algum sucesso, nomeadamente, o uso de enzimas recombinantes. Uma resposta pobre à dieta é comum e requer uma avaliação completa para pesquisar possível falta de adesão à mesma, doença celíaca refractária ou linfoma intestinal.

Conclusão: É fundamental que haja um grau de suspeita maior por parte dos clínicos, principalmente, nos cuidados de saúde primários, para que o diagnóstico e tratamento sejam realizados atempadamente, evitando-se o desenvolvimento de complicações que aumentam a morbimortalidade da doença.

Palavras-Chave: doença celíaca, glúten, HLA-DQ, má absorção, atrofia vilosa, anticorpos, biopsia duodenal, linfoma.

A doença celíaca (DC), também designada por enteropatia sensível ao glúten e "sprue" não tropical, foi descrita pela primeira vez por Samuel Gee em 1888 num trabalho entitulado "On the Coeliac Affection.[1] Consiste num distúrbio auto-imune precipitado, em pessoas geneticamente predispostas, pela ingestão de glúten (o principal constituinte do trigo, cevada e centeio) e, possivelmente, por outros factores ambientais.[2,3] Previamente considerada um distúrbio de absorção raro da infância, hoje é reconhecida como uma condição comum (atingindo, aproximadamente, 1% da população), que pode ser diagnosticada em qualquer idade e afectar vários órgãos.[3] Atinge, principalmente, o tracto gastrointestinal, caracterizando-se por inflamação crónica da mucosa do intestino delgado, que resulta em infiltrados linfocitários, atrofia vilosa, hiperplasia das criptas, má absorção e várias manifestações clínicas que têm início após a exposição ao glúten, regredindo após a sua exclusão da dieta.[4,5]

Material e Métodos

A realização deste artigo de revisão esteve assente na pesquisa bibliográfica com recurso a livros e, principalmente, bases de dados electrónicas, como a Pubmed. Iniciei a pesquisa usando como palavras-chave: doença celíaca, sprue não tropical, HLA-DQ, testes serológicos, biopsia duodenal, tratamento, neoplasias e doença celíaca refractária. Os artigos de revisão encontrados foram, posteriormente, seleccionados por nome e ano de publicação e a partir deles, a pesquisa foi direccionada para os artigos de investigação da área, sem ter sido feita restrição ao ano de publicação dos estudos.

Epidemiologia

A doença é mais comum em Caucasianos, principalmente os de descendência Europeia. Contudo, há uma grande variação geográfica na distribuição da doença e mesmo aqueles que não descendem de populações Europeias podem desenvolvê-la, desde que geneticamente predispostos.[3]

O recente reconhecimento da natureza multissistémica da doença celíaca e o uso de testes serológicos mais sensíveis no seu diagnóstico revelaram que a doença é mais prevalente do que previamente se pensava. Estudos populacionais realizados nos EUA usando várias combinações de exames serológicos e biopsias de intestino delgado, sugeriram que a prevalência de doença celíaca varia entre 0,5% e 1% (incluindo indivíduos sintomáticos e assintomáticos), valor semelhante ao estimado para a população Europeia. Estes estudos revelaram, também, que a prevalência da doença na infância é equivalente àquela da população adulta e que o número de doentes silenciosos é superior ao de doentes com a doença clássica.[4,6]

Certos indivíduos possuem maior risco de vir a desenvolver a doença: 4-12% dos parentes em primeiro grau de doentes celíacos evidenciam atrofia vilosa na sua biópsia de delgado; parentes em segundo grau também parecem possuir risco aumentado de doença, o que foi demonstrado pela serologia; 3-8% dos diabéticos tipo I e 5-12% dos indivíduos com Síndrome de Down têm doença celíaca confirmada por biopsia. Já foram encontradas associações com outras patologias, tais como Síndrome de Turner, Síndrome de Williams, deficiência selectiva de IgA e distúrbios auto-imunes.[4]

Patogénese

A DC surge como uma consequência da acção de determinados factores ambientais num hospedeiro geneticamente predisposto (figura 1)[7].

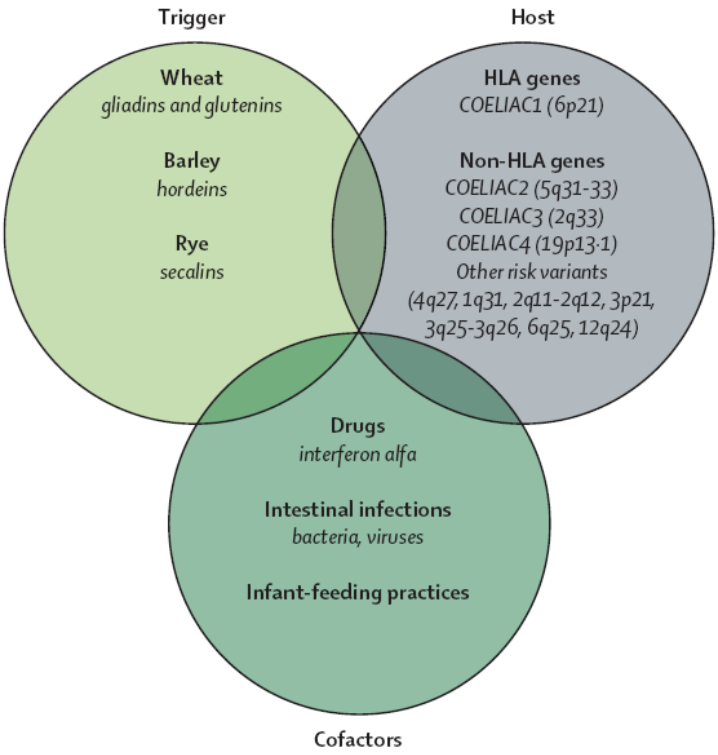


Fig. 1 – Factores causais da DC.

A. Glúten

O glúten contido em vários grãos, como o trigo, é composto por gliadina (fracção álcool-solúvel do glúten que contém a maior parte dos componentes tóxicos)[2] e glutenina e é considerado o principal responsável pela resposta auto-imune que é despoletada nos

indivíduos susceptíveis.[7] Contudo, outras proteínas com composição e toxicidade (para os portadores da doença) semelhantes às da gliadina do trigo foram identificadas na cevada (hordeínas) e no centeio (secalinas)[8], sendo todas elas incapazes de sofrer hidrólise pelas enzimas digestivas humanas. Estas proteínas, designadas prolinas, são inócuas para a maioria dos indivíduos contudo, em doentes celíacos, aquando da sua absorção no intestino delgado, possivelmente durante infecções intestinais ou quando há um aumento na permeabilidade intestinal, são percebidas como intrusas pelo sistema imunológico que reage desenvolvendo uma reacção inflamatória exuberante, danificando o epitélio.[9]

B. Factores Genéticos

Os doentes celíacos possuem predisposição genética para desenvolver uma resposta imunológica ao estímulo que a gliadina representa.

Um estudo cohort publicado recentemente utilizando 73 gémeos italianos com, pelo menos, um deles afectado com DC demonstrou que a contribuição do componente genético para esta condição era de 87%, com maior concordância de taxas entre gémeos monozigóticos.[10,11] Em 2003 Fasano A *et al.* publicaram os resultados de um estudo multi-cêntrico efectuado nos EUA, onde rastrearam uma população de 13 145 pessoas, usando técnicas serológicas e biopsia histológica para confirmação. Identificaram prevalências de DC de 1:22 nos parentes em primeiro grau e de 1:39 nos parentes em segundo grau, contrastando com o risco global de 1:133 que os indivíduos sem factores de risco possuem.[10,12]

A DC é uma doença poligénica com forte associação com o complexo de histocompatibilidade major (MHC) classe II.[10] Cerca de 95% dos doentes celíacos possui o gene que codifica ou para o HLA-DQ2 ou para o HLA-DQ8, sendo 30-40% da população geral portadora dos respectivos alelos.[13] Assim, apesar da ausência destes alelos ter um elevado valor preditivo negativo (ou seja, se um indivíduo não for DQ2 ou DQ8 positivo, é muito pouco provável que tenha doença celíaca), em geral, considera-se que a presença de HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 é necessária mas não suficiente para o desenvolvimento de doença celíaca.[10]

Outros factores genéticos e ambientais têm de contribuir para a patogenia da doença, uma vez que apenas cerca de 2-5% dos portadores dos genes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 desenvolve doença celíaca.[14] De facto, estudos genéticos recentes usando doentes celíacos, seus familiares e uma população controlo, revelaram factores genéticos de risco adicionais, a maioria dos quais relacionados com a regulação de células T e inflamação. Os 13 loci de susceptibilidade identificados estão listados na tabela 1.[15] Existem outros tipos de predisposição genética nestes doentes que lhes conferem, nomeadamente, propensão para produzir níveis elevados de IL-15.[13]

Para além disso, a exposição precoce (antes dos 4 meses) das crianças ao glúten da dieta[16], gastroenterite por Rotavírus cedo na infância[17,18] ou alterações na flora bacteriana foram, também, implicadas como favorecedoras do desenvolvimento da doença.[19,20] Por outro lado, a amamentação foi apontada como um factor protector.[21]

Tabela 1 – Loci de susceptibilidade não-HLA para a Doença Celíaca.

Loci identified	Type of study used for identification	Origin of the cohort(s)	Candidate genes (function)
CELIAC 2 5q31-q33	linkage analysis	Italy, Finland, Scandinavia, Europe (meta-analysis)	Unknown
CELIAC 3 2q33	Candidate gene approach	France, The Netherlands, Sweden, Norway	CTLA4 (T cell response)
CELIAC 4 19p13.1	linkage analysis	Netherland	Myosin IXB (Rho family guanosine triphosphatase)
CELIAC 5 15q11-q13	linkage analysis (microsatellite)	Finland	Unknown
CELIAC 6 4q27	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy, United States, Scandinavia	KIAA1109 TENR (ADAD1) IL2 IL21
CELIAC 7 1q31	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy, United States	RGS1 (B-cell activation)
CELIAC 8 2q11-q12	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland	IL18RAP IL18R1
CELIAC 9 3p21	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Spain	CCR1 (chemokines) CCR2 CCRL2 CCR3 CCR5 XCR1
CELIAC 10 3q25-q26	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy, United States	IL12A
CELIAC 11 3q28	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy, United States	LPP (zinc binding protein)
CELIAC 12 6q25.3	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy	TAGAP (T cell activation)
CELIAC 13 12q24	GWAS (SNPs)	United Kingdom, Netherland, Ireland, Italy, United States	SH2B3 (TLR intracellular adaptor, T-cell activation)

GWAS, genome-wide association study; SNP, single nucleotide polymorphism.

Patologia

Devido ao seu elevado teor em prolinas, o glúten resiste à degradação enzimática digestiva, ficando disponível para se ligar ao HLA-DQ (DQ2 e DQ8).[22] Contudo, para que essa forte ligação se dê, os péptidos de gliadina sofrem um processo de deaminação provocado pela transglutaminase tecidual (enzima libertada pelas células epiteliais intestinais dos doentes celíacos), aumentando a sua imunogenicidade[23] (figura 2)[3]. Nesse processo, que ocorre na lâmina própria subepitelial, a glutamina é convertida em ácido glutâmico.[18] Por sua vez, a ligação das fracções de glúten ao HLA na superfície das células apresentadoras de antigénio (macrófagos, células dendríticas e linfócitos B) vai provocar a activação das células Th1 $CD4^+$ específicas na lâmina própria do intestino delgado,[24,25] que subsequentemente vão produzir citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente interferão-γ,[26] que induzem uma resposta de células B com produção de anticorpos (anti-transglutaminase tecidual, anti-endomísio e antigliadina) e a libertação e activação das metaloproteinases (MMP´s) pelos miofibroblastos. Finalmente, todo este processo termina com a remodelagem imperfeita da mucosa, resultando em atrofia vilosa e hiperplasia das criptas.[27,28] Contudo, a gliadina para além de provocar alterações na lâmina própria, através do Sistema Imune Adaptativo, provoca–as, também, ao nível do epitélio intestinal, através do Sistema Imune Inato. De facto, parece que é este último que favorece o desenvolvimento da resposta imune adaptativa ao glúten nos portadores do HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.[29] Assim, a resposta imune inata desenvolve-se a partir da lesão provocada pela gliadina aos enterócitos, que induz a hiper-expressão de IL-15, necessária para a activação dos linfócitos intra-epiteliais[30,31,32] que expressam o receptor activo NK-G2D, um marcador das células *Natural Killer*. Estas células, depois de activadas, tornam-se citotóxicas, destruindo os enterócitos que apresentem na sua superfície o antigénio induzido pelo stress (infecção prévia ou pela própria reacção imune inata), MIC-A, conduzindo à apoptose dos mesmos, bem como, ao aumento da permeabilidade epitelial.[33,34]

O modo como os péptidos de glúten alcançam a lâmina própria a partir do lúmen do intestino permanece controverso. Existe evidência de que o fazem através de uma via paracelular, através de junções intercelulares defeituosas[35], mas outros estudos mostraram que o transporte também pode ocorrer através de transcitose epitelial, especialmente na mucosa inflamada dos doentes celíacos.[36,37,38]

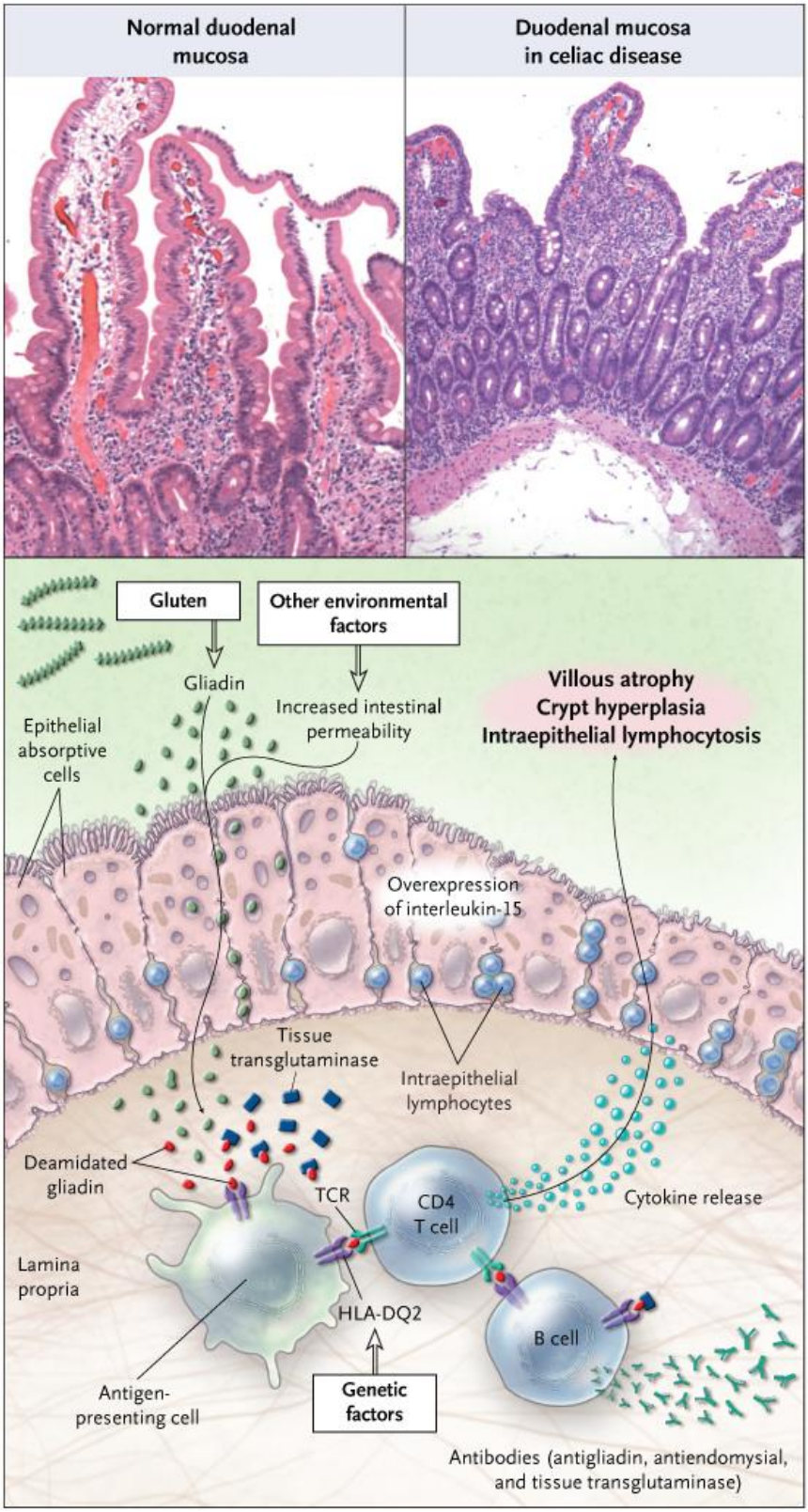


Figura 2 – Aspecto histológico da mucosa duodenal normal e alterada (atrofia vilosa e hiperplasia das criptas) na doença celíaca; vias de patogénese da doença celíaca.

Manifestações Clínicas

A doença celíaca tem uma expressão clínica muito variável (figura 3)[39], que depende da idade do doente, da sua sensibilidade ao glúten e da quantidade total de glúten ingerida na dieta, bem como, de outros factores ainda desconhecidos.

Nesta doença, a mucosa do intestino delgado apresenta-se inflamada e aplanada o que se repercute na sua função, atingindo preferencialmente o jejuno, com poupança variável do íleo. Assim, o delgado continua com uma reserva funcional considerável e isso explica porque muitos indivíduos têm poucos ou nenhuns sintomas e, frequentemente, nenhuma evidência de má absorção. Se o íleo for atingido, pode esperar-se que os doentes desenvolvam diarreia ou má-absorção.[40]

A apresentação clássica da doença na infância cursa com esteatorreia com ou sem vómitos e dor abdominal ocasional, que podem ocorrer em qualquer altura depois da suspensão da amamentação, aquando da introdução dos cereais na dieta, sendo mais prevalente entre os 6 e os 24 meses. Tipicamente, há atraso no crescimento, a criança apresenta-se letárgica ou irritável, com anorexia, emaciação muscular, hipotonia e distensão abdominal. Diarreia aquosa ou obstipação ocasional podem ser reportadas. O diagnóstico torna-se mais difícil quando as manifestações gastro-intestinais não são tão proeminentes contudo, a possibilidade da existência de sensibilidade ao glúten deve ser sempre considerada quando uma criança se apresenta com baixa estatura para a idade ou com atraso no ganho ponderal.[41] Assim que uma dieta livre de glúten seja instituída nestas crianças, o “catch-up” no percentil relativo ao peso está bem documentado.[42]

Quando a doença se manifesta em crianças mais velhas (5-7 anos), sintomas menos comuns, tais como dor abdominal recorrente, náuseas, baixa estatura, atraso pubertário, anemia ferropénica, alterações no esmalte dentário e anomalias nos testes de função hepática tendem a atrasar o diagnóstico. Dermatite herpetiforme raramente afecta a população pediátrica.[43] É menos comum a DC apresentar-se na adolescência e quando tal acontece, manifestações extra-intestinais tais como, baixa estatura, sintomas neurológicos e anemia são mais frequentes.[44]

Nos adultos, a doença atinge o sexo feminino numa proporção 2/3:1 em relação ao sexo masculino, por razões ainda desconhecidas. Para além do facto de as doenças auto-imunes serem mais frequentes nas mulheres, a deficiência de ferro e a osteoporose, indicações comuns para rastrear a DC, são também elas mais prevalentes no sexo feminino e constituem possíveis explicações para a diferente prevalência da doença por género.[45] A apresentação clássica nos adultos inclui diarreia, acompanhada ou não de dor ou desconforto abdominal. Contudo, na última década, a diarreia surgiu como principal manifestação à

apresentação em menos de 50% dos doentes, comparativamente com quase 100% dos doentes em 1960.[46,47] Perda de peso é uma manifestação incomum mas quando presente tende a significar uma apresentação dramática com doença mais extensa; em contraste, pelo menos 30% dos doentes têm peso excessivo aquando do diagnóstico.[48,49] No geral, o início dos sintomas é mais gradual e existe considerável latência, ainda de causa pouco explícita. Por vezes, os doentes referem um episódio desencadeante, como gastroenterite, stress ou cirurgia. Sintomas constitucionais tais como, anorexia, letargia e humor depressivo são frequentemente reportados contudo, muitas vezes são insuficientes para procurarem assistência médica.[40] Dor, distensão abdominal e alteração do trânsito intestinal, podem ocorrer na ausência de má-absorção e este cenário pode ser indistinguível de uma síndrome do intestino irritável. De facto, doentes que satisfazem os critérios de Roma II, têm 5% de probabilidade de lhes vir a ser diagnosticada doença celíaca como causa dos seus sintomas e por isso, este grupo deve ser sujeito a testes serológicos.[50] Deficiência de ferro ou ácido fólico são frequentemente encontradas, associadas ou não a anemia. Deficiência de vitamina B12 não é de esperar uma vez que a sua absorção depende do factor intrínseco e ocorre na porção distal do íleo, geralmente poupada. Contudo, os níveis de vitamina B12 estão estatisticamente diminuídos em 12% dos doentes celíacos quando comparados com grupos controlo. Apesar de ainda pouco compreendido, tal não parece ser causado por uma associação com gastrite auto-imune.[51]

Apresentações atípicas da doença têm-se tornado mais comuns podendo incluir manifestações extra-intestinais, tais como sintomas neurológicos (neuropatia periférica[52], ataxia[53] e epilepsia nas crianças[54]), hipoproteinemia com eventual edema, hipocalcemia, osteopenia, artralgias, infertilidade, coagulopatia, aumento do nível das enzimas hepáticas e dermatite herpetiforme.[55]

Dermatite herpetiforme, consiste num exantema do tipo vesiculoso, com prurido intenso, que atinge preferencialmente a superfície extensora dos membros, o tronco e o couro cabeludo, sendo um bom exemplo de uma forma de DC predominantemente extra-intestinal. Estes doentes têm anticorpos IgA anti-transglutaminase tecidual (80-95%), atrofia vilosa (75%, tendo os restantes 25% aumento dos linfócitos intraepiteliais) e respondem a uma dieta livre de glúten sendo contudo, muitas vezes, tratados como se tivessem outra doença, recorrendo-se ao uso de dapsona, por exemplo.[56] Em relação à osteopenia/osteoporose, um estudo revelou que em 7% da população estudada foi diagnosticada DC durante a avaliação da diminuição da sua densidade óssea e os homens tiveram doença mais severa que as mulheres.[57] Assim, homens e mulheres em pré-menopausa que se apresentem com osteoporose devem ser avaliados para DC, mesmo que não haja evidência de má-absorção de cálcio, sendo a utilidade desta avaliação baixa em mulheres pós-menopausa.[58]

Muitas mulheres com DC possuem história de infertilidade e existem alguns estudos Europeus sobre a legitimidade do rastreio da doença nestas mulheres.[59,60,61]

Tal como as crianças, os adultos podem ter como única manifestação da doença alterações permanentes do esmalte dentário.[62]

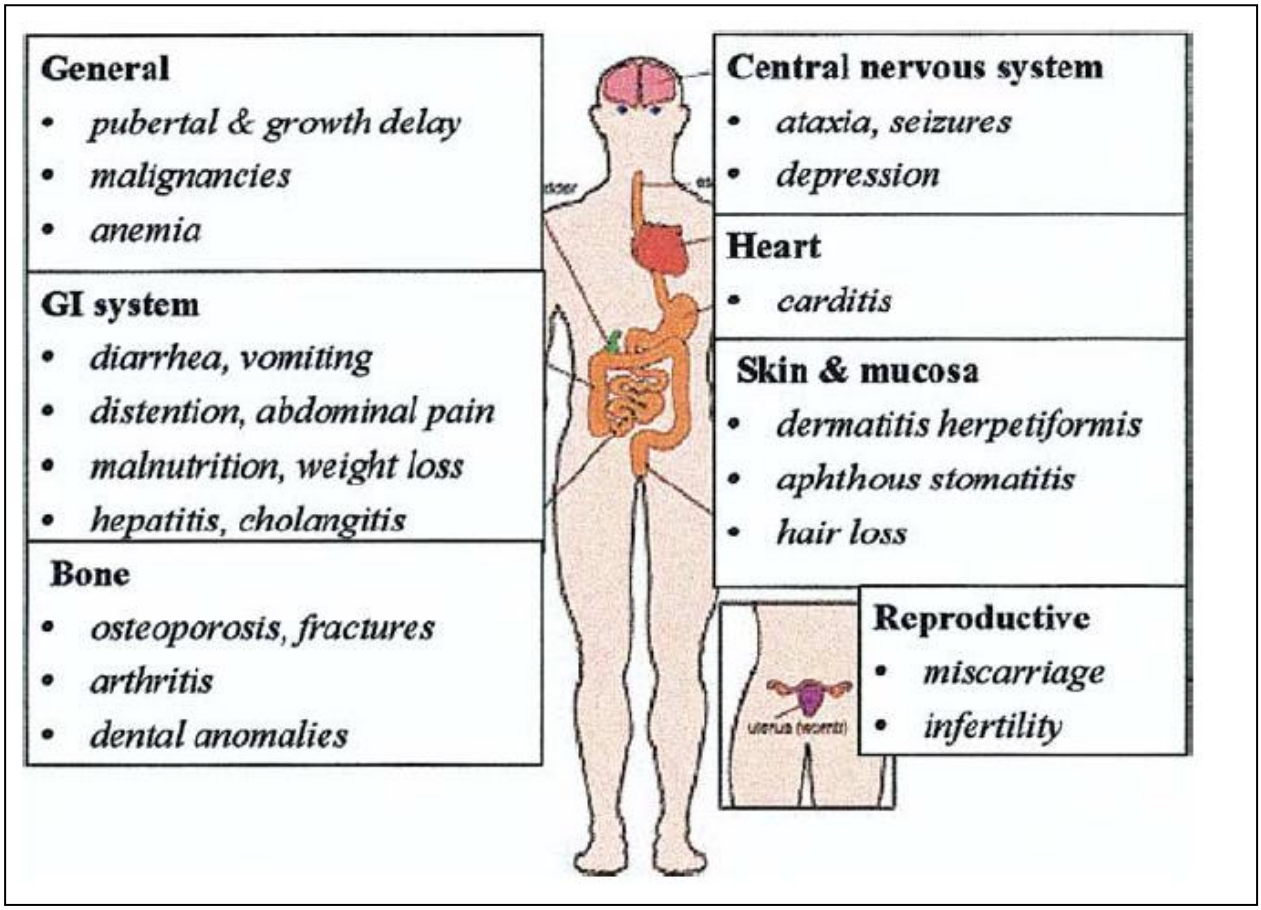


Figura 3 – Manifestações clínicas da doença celíaca.

Classificação da doença

Ao longo do tempo tem-se vindo a registar alterações no padrão de apresentação da DC, com mais casos sendo diagnosticados como consequência do uso disseminado dos testes serológicos e do grau de suspeita maior. Assim, para além da DC com sintomas clássicos/não clássicos esta pode, ainda, ser classificada como “silenciosa”, quando um doente assintomático possui enteropatia sensível ao glúten, situação detectada ocasionalmente em grupos de risco (tais como, parentes em primeiro grau de doentes celíacos ou diabéticos tipo I) e em indivíduos da população geral quando sujeitos a testes serológicos de rastreio. Uma anamnese rigorosa acaba por demonstrar algum grau, ainda que mínimo, de doença em alguns destes doentes.

Por último, a "forma potencial ou latente" da doença é diagnosticada quando doentes têm serologia positiva para a doença, predisposição genética típica (HLA-DQ2 ou DQ8) mas arquitectura da mucosa normal ou minimamente alterada na biopsia intestinal. Estes doentes estão em risco de desenvolver enteropatia celíaca[63] (figura 4).[43]

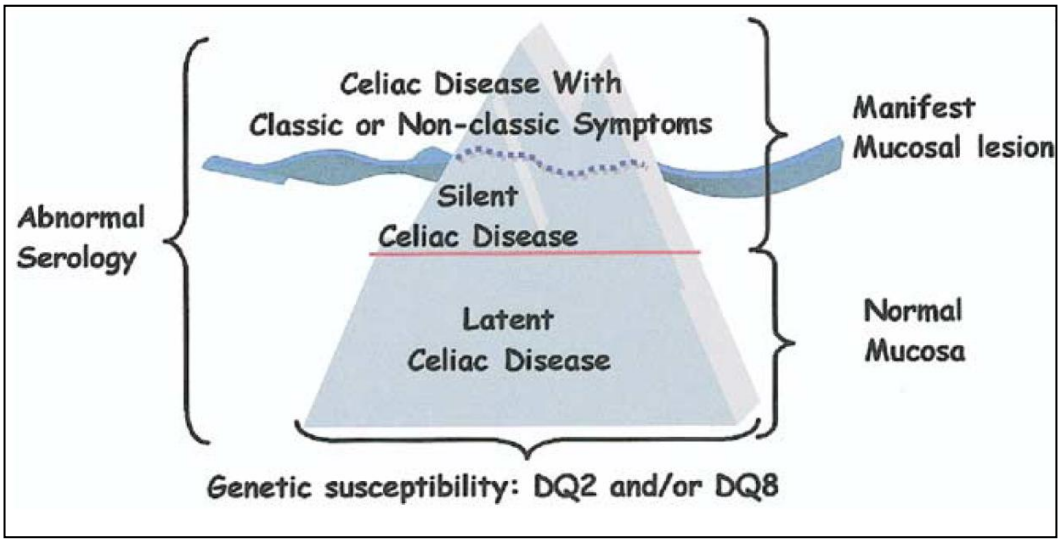


Figura 4 – Iceberg exemplificativo das diversas formas de apresentação da doença celíaca.

Patologias Associadas

Como referido anteriormente, alguns casos de DC são diagnosticados devido a uma maior vigilância dos indivíduos com história familiar da doença[64], bem como, daqueles com Síndrome de Down, Doença de Turner[65,66] ou Diabetes Mellitus tipo 1, condições comprovadamente associadas com a DC.[67] Estes doentes têm um risco aumentado de doenças auto-imunes quando comparados com a população geral, nomeadamente, Diabetes tipo I, psoríase, patologia tiroideia auto-imune, doenças hepáticas auto-imunes e cardiomiopatia auto-imune.[68-70] Para corroborar tal facto, um estudo Colombiano revelou que dentro da população de doentes observados no centro de referência para Doença Celíaca na Colômbia 30% tinha, pelo menos, uma doença auto-imune associada, comparado com 3% na população geral.[69,71]

Em relação à DM tipo 1, existe alguma evidência de que a DC não diagnosticada pode não só coexistir com DM tipo 1, como a pode preceder, tendo sido demonstrado que doentes celíacos com diagnóstico e tratamento precoce na infância tiveram menores taxas de DM do que os que foram diagnosticados e tratados mais tarde na infância ou na idade adulta.[68] Autoanticorpos contra as células das ilhotas de Langerhans pancreáticas estão frequentemente presentes nos doentes celíacos não tratados e desaparecem após a instituição de dieta livre de glúten[72].

Parece haver, também, um maior risco de malignidade nestes doentes (ver adiante), nomeadamente de cancro esofágico, adenocarcinoma do delgado, linfoma não-Hodgkin e melanoma, sendo que uma dieta livre de glúten parece ser protectora para todas elas, excepto para linfoma não-Hodgkin[73].

Diagnóstico

Para se estabelecer o diagnóstico de DC são necessárias biopsia duodenal que revele alterações características de linfocitose intra-epitelial, hiperplasia das criptas e atrofia vilosa, bem como, uma resposta positiva a uma dieta livre de glúten. Os critérios diagnósticos definidos pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica exigem apenas melhoria clínica com a dieta livre de glúten contudo, documentação de melhoria histológica após dieta é recomendada em adultos, uma vez que a atrofia vilosa pode persistir apesar de uma resposta clínica favorável à dieta.[74] Apesar de muito usados, estes critérios têm limitações. Primeiro, as alterações na biopsia podem ser inconsistentes e são sujeitas a várias interpretações[75]; segundo, a resposta à dieta é difícil de avaliar porque as crianças e os adolescentes, por vezes, não a cumprem ou fazem-na apenas muitos meses depois; terceiro, a resposta sintomática é uma medida subjectiva; por último, a aceitação da repetição da biopsia é baixa.[76]

Testes serológicos recentemente desenvolvidos estão disponíveis e são amplamente usados, devendo fazer parte do algoritmo diagnóstico. Para além disso, a utilidade do teste DQ2/DQ8 pode ser considerada para confirmar ou despistar a possibilidade de doença. Na maioria dos doentes, o diagnóstico é facilmente estabelecido contudo, aproximadamente 10% dos casos são difíceis de diagnosticar devido à falta de concordância entre os achados serológicos, clínicos e histológicos[4].

A. Testes Serológicos

Na prática clínica, testes serológicos para a DC são úteis para identificar os doentes que necessitem de biopsia duodenal confirmatória do diagnóstico; para corroborar a doença naqueles com alterações histopatológicas características de DC na biopsia e para monitorizar a resposta ao tratamento. Para além disso, são muito usados na realização de estudos epidemiológicos, desenhados para determinar a prevalência da doença em determinados grupos populacionais.[77]

As indicações clínicas típicas para a realização destes testes incluem diarreia crónica, com ou sem má-absorção ou síndrome do intestino irritável; anomalias nos testes laboratoriais que podem ser causadas por má-absorção (ex: anemia por deficiência de ácido fólico ou ferro);

parentes em primeiro-grau de doentes celíacos e doenças auto-imunes ou outras condições sabidas como estando associadas à DC.[3] Investigadores demonstraram que a detecção de casos através da medição dos níveis de anticorpos anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual seguida de confirmação histológica por biopsia duodenal tem elevada acuidade, custo-eficácia e consiste numa abordagem apropriada para o diagnóstico de DC nos indivíduos com indicação para tal, mesmo a nível de cuidados primários. Esta estratégia é preferível do que rastrear a população geral, isto apesar da doença celíaca preencher os critérios para rastreio populacional por, pelo menos, quatro razões: é uma doença comum e prevalente; existem testes simples e suficientemente sensíveis para o rastreio; existe tratamento e é ameaçada pelo risco de complicações graves. Contudo, a efectividade, aceitação e o custo do rastreio em massa não são conhecidos e não existe qualquer evidência de que essa estratégia conduza à redução da morbilidade e da mortalidade.[78-80]

Os anticorpos mais sensíveis para o diagnóstico da DC são os pertencentes à classe IgA e os testes disponíveis incluem os que detectam anticorpos anti-gliadina, anticorpos anti-tecido conjuntivo (anti-reticulina e anti-endomísio) e anticorpos anti-transglutaminase tecidual. Actualmente, os anticorpos anti-gliadina não são considerados sensíveis ou específicos o suficiente para serem usados na detecção de DC, excepto em crianças com menos de 18 meses.[81] Existe, contudo, uma nova geração de anticorpos contra peptídeos da gliadina deaminada que parece ser promissora.[82] Os anticorpos anti-reticulina são raramente medidos, tendo sido substituídos pelos anticorpos anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual. Hill[77] reviu uma série de estudos e concluiu que os testes de detecção dos anticorpos anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual são altamente sensíveis e específicos, com valores para ambos os parâmetros excedendo os 95% na maioria dos estudos e são considerados, qualquer um deles isoladamente, o melhor método de rastreio quer para adultos, quer para crianças. Contudo, a maioria dos estudos foi realizada no âmbito da investigação, podendo por isso não reflectir a mesma realidade quando na sua utilização clínica. Investigadores Italianos levaram a cabo um estudo prospectivo onde compararam IgA anti-endomísio com a IgA anti-transglutaminase tecidual, tendo reportado uma sensibilidade semelhante mas especificidade significativamente inferior para a IgA anti-transglutaminase tecidual.[83] Os títulos destes anticorpos correlacionam-se com o grau de lesão da mucosa[84,85] e, consequentemente, a sua sensibilidade diminui quando um grande número de doentes com menor grau de atrofia são incluídos nos estudos[86].

A Deficiência selectiva de IgA é mais comum em doentes celíacos do que na população geral – 1 caso em 40, comparado com 1 caso em 400, respectivamente.[87] Consequentemente, estes doentes não possuem anticorpos anti-endomísio, nem anticorpos anti-transglutaminase

da classe IgA. Logo, se os valores dos anticorpos IgA anti transglutaminase tecidual estiverem na faixa do normal e ainda assim existir alto nível de suspeita de DC, a deficiência selectiva de IgA deve ser pesquisada, medindo-se os níveis de IgA totais.[88] Nestes casos, um teste para detecção de anticorpos IgG anti-transglutaminase tecidual deve ser efectuado.[89]

O desenvolvimento de um teste de detecção rápida dos anticorpos anti-transglutaminase tecidual, usando uma simples amostra sanguínea dos dedos das mãos, poderá ser conveniente tanto para detecção de casos, quanto para monitorização da dieta.[90]

B. Biopsia e Histologia

A biopsia do intestino delgado mantém-se como o exame padrão para estabelecer-se o diagnóstico da doença e deve ser realizada sempre que haja elevada suspeita clínica, independentemente dos resultados da serologia.

Devem ser obtidas quatro amostras de tecido do duodeno para se fazer um diagnóstico confiável[91], dada a natureza irregular das lesões e a dificuldade em orientar os pequenos fragmentos de tecido para avaliar a morfologia das vilosidades.[92,93] As amostras são comummente retiradas da porção distal do duodeno, contudo tem sido encontrada atrofia vilosa no bolbo duodenal e, como tal, biópsias adicionais daquela região devem ser realizadas.[94]

As principais indicações para realização de biopsia endoscópica são: testes serológicos positivos ou qualquer doente com diarreia crónica, deficiência de ferro e/ou perda de peso, independentemente dos resultados dos testes serológicos.

A endoscopia não é capaz de detectar lesões infiltrativas e, como tal, não se constitui como o exame ideal para o diagnóstico de DC. Para além disso, os marcadores de lesão endoscópica não são sensíveis e, portanto, a decisão de realizar-se biopsia não deve depender da endoscopia quando houver suspeita clínica ou serológica.[95] Contudo, a detecção de sinais de atrofia vilosa, tais como entalhe das pregas, ausência ou redução das pregas da mucosa ou mucosa com padrão de mosaico numa endoscopia efectuada por outras razões, pode ser crucial para o diagnóstico em doentes onde a DC não era suspeitada e quando presentes, devem conduzir à realização de biopsia[95,96] (figura 5)[96].

Marsh[97] em 1992 demonstrou o espectro de alterações histológicas consecutivas sofridas pela mucosa duodenal na DC, contribuindo sobremaneira para a identificação da sequência de progressão dos eventos patológicos implicados na patogénese da doença. Segundo a sua classificação, o primeiro evento observado é o aumento dos linfócitos intra-epiteliais, com mucosa de resto normal, constituindo o estadio 0 ou pré-infiltrativo; segue-se estadio I ou infiltrativo, caracterizado pela infiltração da lâmina própria por linfócitos, também designada por enterite linfocítica, em que a contagem dos linfócitos intraepiteliais é superior a 25 por 100

enterócitos; o estadio II ou hiperplásico ocorre se, para além da linfocitose, existir hiperplasia das criptas, com vilosidades normais. O estadio III ou destrutivo é caracterizado por grau crescente de atrofia vilosa, descrita na classificação de Marsh modificada por Oberhuber *et al*[98] como IIIA, em que a atrofia é parcial; IIIB, onde a atrofia é subtotal, com vilosidades ainda discerníveis; e IIIC, onde a atrofia das vilosidades é total, assemelhando-se à mucosa colónica. Finalmente, o estadio IV ou hipoplásico consiste num achado histológico raro de uma mucosa atrófica e plana, parecendo estar associado ao desenvolvimento de doença celíaca refractária e de linfoma de células T. Como este método usa muitos critérios diagnósticos e não é perfeito, um sistema de classificação baseado em apenas três aspectos morfológicos foi proposto por Corazza e colegas[99] (figura 6)[7]. Este sistema mais simples, possui reprodutibilidade inter-observador, que é significativamente superior à do sistema de Marsh-Oberhuber.[99]

Os achados histológicos na doença celíaca são característicos mas não específicos, permitindo apenas, quando presentes, fazer um diagnóstico presuntivo da doença e iniciar uma dieta livre de glúten.[100] Assim, lesões minor, tais como linfócitos intraepiteliais aumentados são consideradas importantes para o diagnóstico contudo, lesões infiltrativas isoladas possuem baixa especificidade para doença celíaca, existindo outras causas de linfocitose intraepitelial[101]. Da mesma forma e com maior frequência, a atrofia vilosa tem sido reportada em vários outros distúrbios (quadro 1)[7] e o diagnóstico de DC é confirmado com base em critérios clínicos, serologia positiva ou melhoria histológica depois de uma dieta livre de glúten. A avaliação da melhoria clínica na doença celíaca minor ou silenciosa é difícil e, por isso, uma segunda biopsia pós-tratamento é útil para avaliar a evolução da doença. Esta nem sempre é necessária, mas a demonstração de melhoria histológica pós terapêutica, confirma o diagnóstico, avalia a adesão à terapêutica e tranquiliza o doente. Para além disso, pode ser útil para os doentes com alterações histológicas inespecíficas, serologia inicial negativa ou discrepante ou com manutenção da sintomatologia.[40]

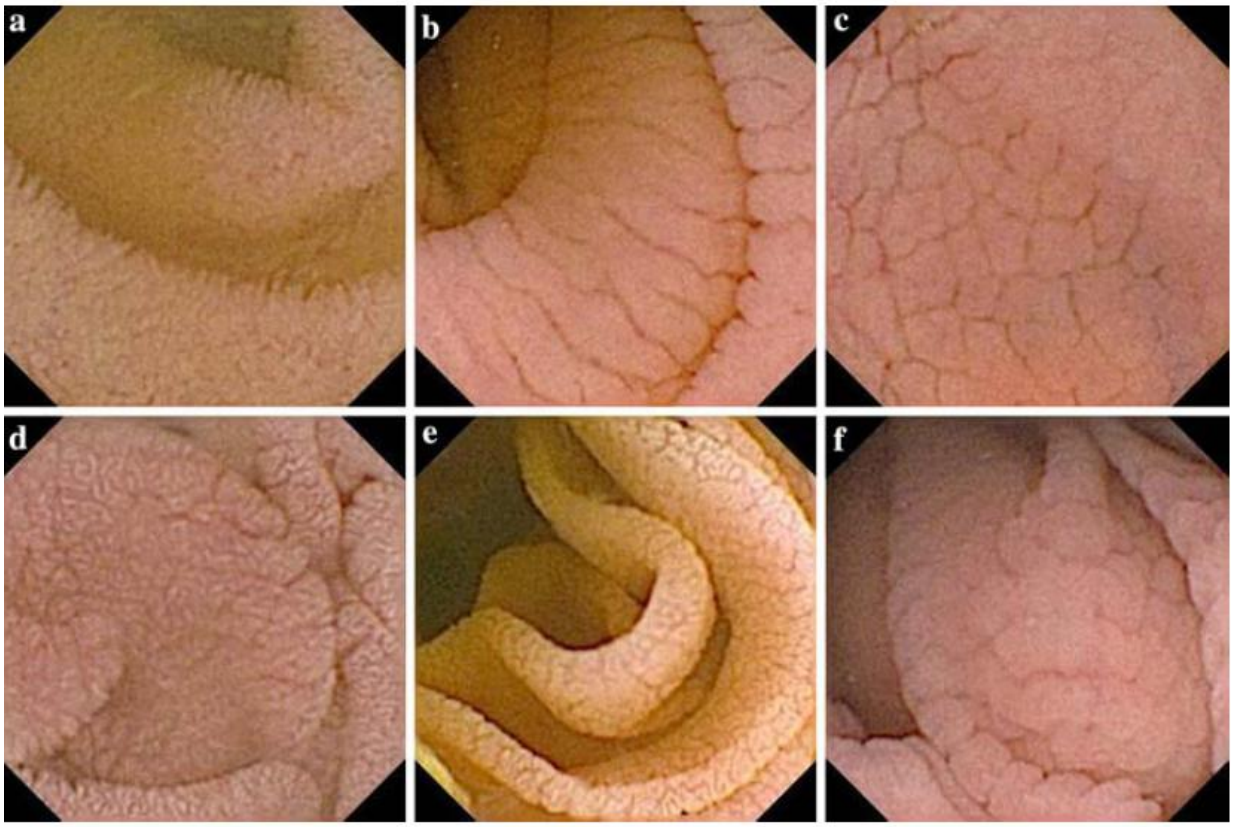


Figura 5 – Achados endoscópicos da mucosa do intestino delgado na doença celíaca activa.
(a) vilosidades normais; (b) entalhe das pregas; (c) padrão da mucosa intestinal em mosaico; (d) alterações das vilosidades (espessas e encurtadas); (e) "empilhamento" das pregas da mucosa; (f) nodularidade da mucosa intestinal.

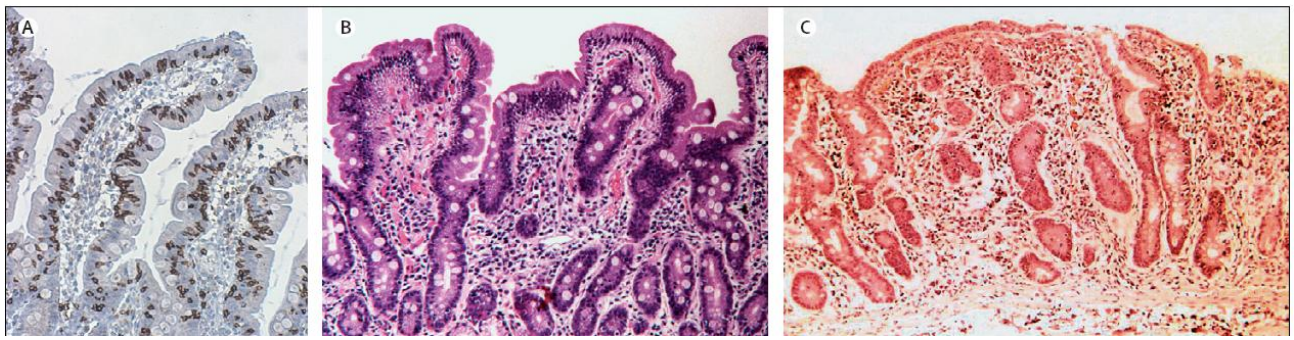


Figura 6 – Classificação histológica proposta por Corazza *et al*.
(A) Grau A - lesões infiltrativas não-atróficas; (B) Grau B_1 – Lesões atróficas, com vilosidades encurtadas mas ainda detectáveis; (C) Grau B_2 – lesões atróficas, sem vilosidades detectáveis.

Quadro 1 – Outras causas de atrofia das vilosidades intestinais.

- Autoimmune enteropathy
- Tropical sprue
- Giardiasis
- HIV enteropathy
- Bacterial overgrowth
- Crohn's disease
- Eosinophilic gastroenteritis
- Cow's milk enteropathy
- Soy protein enteropathy
- Primary immunodeficiency
- Graft-versus-host disease
- Chemotherapy and radiation damage
- Protein energy malnutrition

C. Tipagem HLA

Como já foi referido, o valor preditivo negativo do HLADQ2/DQ8 é muito elevado e, como tal, é um teste útil para despistar doença celíaca em indivíduos de alto risco, tais como, familiares em primeiro grau de doentes celíacos ou doentes diabéticos tipo 1, evitando preocupações futuras com a doença e reduzindo o custo com a avaliação adicional. Por outro lado, quando presentes, determinam que indivíduos devem ser sujeitos a testes serológicos, sendo úteis quando o diagnóstico da doença é duvidoso.[102] O principal factor limitante deste teste é a elevada prevalência destes genes predisponentes em muitos grupos de risco sujeitos a rastreio, sem contudo, significarem doença.[103]

Tratamento

O único tratamento eficaz comprovado para a DC é a restrição completa e prolongada do glúten na dieta, o que envolve a eliminação de alimentos e outras substâncias (fármacos, produtos naturais) que contenham trigo, cevada, centeio ou seus derivados. Estudos clínicos mostraram que a aveia era tolerada pela maioria dos doentes celíacos, mesmo depois de exposições superiores a 5 anos, melhorando o valor nutricional da sua dieta e a qualidade de vida dos mesmos.[104,105] Contudo, não há consenso quanto à recomendação para a sua ingestão, uma vez que a maior parte dos produtos de aveia comercializados não são livres de glúten, devido à contaminação que ocorre durante os processos de crescimento, transporte e moagem[106]. Para além disso, foram descritos doentes sensíveis à aveia, que possuem células

T reactivas à avenina na mucosa intestinal, cujas sequências são ricas em prolina e glutamina, assemelhando-se aos epítopos do glúten.[107,108]

Mesmo em quantidades reduzidas, a ingestão de glúten pode ser deletéria e a contaminação de produtos ditos "livres de glúten" não pode ser completamente evitada; Catassi *et al*[109] conduziram um estudo duplo cego, controlado com placebo, onde se estabeleceu que 10mg de glúten por dia era uma fracção tolerável mas 50mg já era prejudicial. Contudo, a variabilidade individual não permite estabelecer uma dose limite universal.

A eliminação do glúten da dieta induz melhoria clínica dentro de dias a semanas, contudo, a melhoria histológica dá-se apenas após meses a anos, especialmente nos adultos, nos quais a recuperação da mucosa pode ser incompleta.[110] Em raros casos, as crianças toleram a reintrodução de uma dieta normal depois de uma resposta clínica e histológica prolongada.[111]

Um dos principais problemas da terapia e que condiciona a adesão dos doentes à mesma, é o facto dos produtos livres de glúten serem dispendiosos e não estarem disponíveis facilmente em países em desenvolvimento; já noutros países, incluindo Holanda, Reino Unido, Itália, Nova Zelândia, Suécia e Finlândia, são subsidiados pelo Governo. Assim, a adesão do doente à terapêutica é pobre, na maioria das vezes, como revelaram estudos em adolescentes[112], adultos[113] e em doentes diagnosticados através de programas de rastreio.[114] Os principais factores associados à baixa adesão terapêutica, para além do custo dos produtos, são os seus efeitos laterais que, embora ligeiros, são capazes de reduzir a qualidade de vida do doente, como a obstipação, ansiedade em alguns casos, deficiências vitamínicas, entre outros[115]. De facto, como as farinhas de substituição (sem glúten) não são suplementadas com vitaminas do grupo B, entre outras, esta deficiência pode ocorrer e foi detectada em doentes a realizar dieta por longos períodos de tempo (há mais de 10 anos).[116] Por esse motivo, a suplementação vitamínica é recomendada e sempre que se faça o diagnóstico de DC, devem avaliar-se todos os doentes para a possível existência de deficiências de vitaminas e minerais causadas pela própria doença, tais como, ácido fólico, vitamina B12, vitaminas lipossolúveis, ferro, cálcio, magnésio e zinco. Se algum défice estiver presente deve ser tratado, devendo esta avaliação fazer parte também da monitorização dos doentes a realizar terapia.[117] Da mesma forma, todos os doentes devem ser rastreados para a osteoporose. Carne, produtos lácteos, frutos e vegetais são naturalmente livres de glúten e devem ser incluídos na dieta para lhe conferir maior variedade e riqueza nutricional.

A persistência de anticorpos anti-endomísio ou anti-transglutaminase tecidual (sendo o primeiro teste mais acurado) em doentes a realizar dieta há mais de um ano, é sugestivo de pobre adesão à terapêutica. Contudo, este não é o método mais eficaz para detectar falhas na

dieta[118] ou recuperação da mucosa.[119] A monitorização do estado nutricional do doente e da adesão à terapêutica por um nutricionista experiente é considerada a forma mais adequada de controlar a doença porque é de baixo custo, não é invasiva e correlaciona-se bem com o dano intestinal.[120] Em crianças, essa monitorização passa pela avaliação do crescimento e desenvolvimento.

Em suma, a educação do doente com aconselhamento nutricional frequente, alertando para a necessidade de realizar a terapêutica permanentemente e sem excepções, mesmo durante viagens, festas, entre outras ocasiões e encorajá-los a integrar grupos de apoio a doentes celíacos, são medidas simples mas fulcrais para que o doente compreenda a sua doença e adira à terapêutica.[45]

Existe muito interesse no desenvolvimento de terapias não-dietéticas, que possam suplementar ou, até mesmo, substituir a dieta. Actualmente, a alternativa mais atraente envolve o uso de enzimas recombinantes que digiram as fracções de gliadina (epítopos tóxicos) no estômago ou intestino delgado proximal[121,122], processo esse que ainda não foi completamente demonstrado. Terapias que interfiram com a resposta imune, ao bloquear a ligação da gliadina com o HLA-DQ2/HLA-DQ8, ou bloqueando a acção da transglutaminase tecidual, são igualmente atraentes, mas não parecem ser livres de efeitos laterais importantes, ficando reservadas para formas complicadas de DC.[7] Estas estratégias devem continuar a ser investigadas em estudos clínicos de grande escala e prolongados, para se determinar a segurança e eficácia clínica dos mesmos. O desenvolvimento de macacos *rhesus* sensíveis ao glúten poderá constituir-se como um modelo de doença celíaca promissor para testar o efeito de novas terapias.[123]

Complicações

A dieta livre de glúten falha em induzir resposta clínica e/ou histológica em cerca de 7-30% dos doentes e esta falha deve orientar para uma avaliação sistemática da situação[124] (figura 7)[3]. O primeiro passo, é confirmar se o diagnóstico está correcto, já que a atrofia vilosa com hiperplasia das criptas pode ocorrer noutras condições. Para além disso, em pessoas com um diagnóstico questionável, a tipagem de HLA-DQ2/DQ8 poderá ser útil, como já foi referido. O segundo passo consiste na avaliação da adesão completa do doente à dieta, sendo a ingestão de glúten, intencional ou não intencionalmente, a principal causa de falha na resposta ao tratamento. Nos casos em que o diagnóstico está correctamente estabelecido e a adesão à terapia foi comprovada por um especialista, devem considerar-se outras complicações da doença como prováveis causadoras de DC não responsiva à terapêutica, tais como adenocarcinoma intestinal, linfoma de células T associado à enteropatia, ou doença celíaca

refractária.[125,126] De facto, os doentes celíacos possuem o dobro do risco de malignidade em relação à população geral.[127] Os cancros estudados incluem linfoma não-Hodgkin de células B e T, que pode ser tanto de origem intestinal como extra-intestinal, adenocarcinoma orofaríngeo e esofágico, neoplasias do intestino delgado, do cólon, do sistema hepato-biliar e do pâncreas.[128,129] Por outro lado, o risco de neoplasia da mama parece ser reduzido nesta população.[127,128]

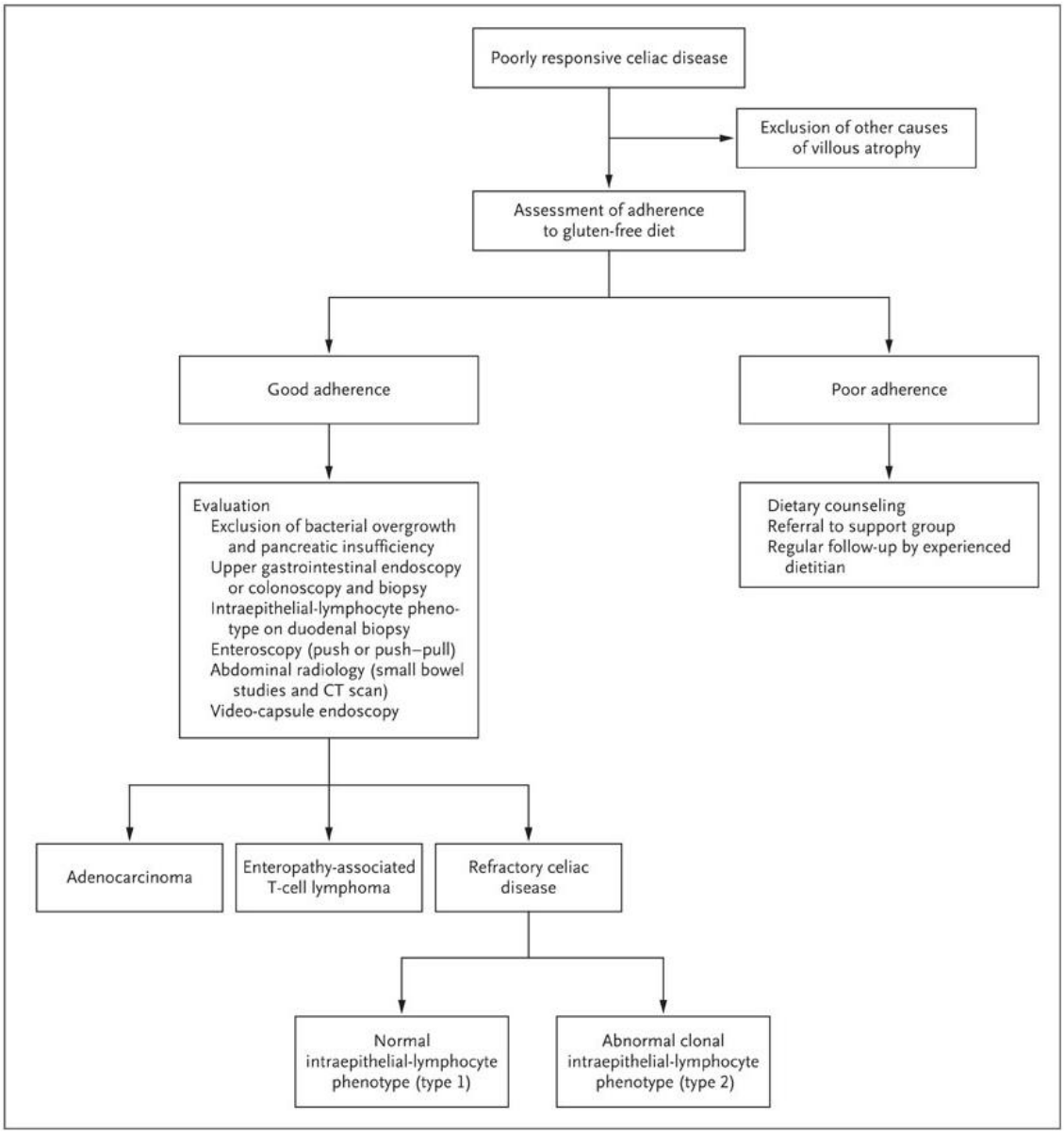


Figura 7 – Algoritmo de avaliação da doença celíaca com resposta pobre ao tratamento.

A. Adenocarcinoma do Intestino Delgado

O adenocarcinoma do intestino delgado constitui-se como uma neoplasia rara na população geral (0.6-0.7 por 100000/por ano)[130], sendo igualmente rara, mas mais comum na população

portadora de doença celíaca.[73] Estes carcinomas localizam-se preferencialmente no jejuno e foi sugerido que surgem mais provavelmente a partir de uma sequência de adenoma-carcinoma, do que a partir de displasia.[131] Contudo, não foi encontrada frequência aumentada de adenoma duodenal em doentes celíacos, quando comparados com uma população sem a doença submetida a endoscopia.[132] Howdle *et al* efectuaram um estudo no Reino Unido e dos 175 casos de adenocarcinoma do delgado estudados, detectaram doença celíaca associada em 13% deles, sendo o diagnóstico de neoplasia precedido pelo de DC em 63% dos casos (intervalo médio entre os dois diagnósticos de 8,2 anos). Neste estudo, o adenocarcinoma localizou-se, preferencialmente, na região proximal (duodenal/jejunal) e o quadro de apresentação surgiu tanto com sinais agudos (obstrução, hemorragia), como com sinais crónicos (anemia, dor abdominal, perda de peso). Na maioria dos doentes, a ressecção cirúrgica foi possível, reflectindo-se tal factor na sobrevivência aos 30 meses, que foi superior (58%) à daqueles com linfoma (45%).[133]

A endoscopia por vídeo-cápsula constitui-se como um excelente exame na doença celíaca complicada, pela sua capacidade em identificar alterações na mucosa do delgado e auxiliar na exclusão de adenocarcinoma.[134]

B. Linfoma de células T associado à enteropatia (LTAE)

O LTAE ocorre em adultos, com um pico de incidência na sexta década de vida, sendo detectado habitualmente num estadio avançado da doença. Num estudo de neoplasias associadas a DC nenhum caso de LTAE foi encontrado em crianças, o que indica que alguns anos de latência são necessários desde que se desenvolve DC até ao aparecimento desta neoplasia.[135]

Consiste numa forma rara de neoplasia, representando, aproximadamente, 35% de todos os linfomas do intestino delgado. Por definição, este tipo de linfoma não-Hodgkin surge em doentes com um diagnóstico prévio ou concomitante de DC, sendo a malignidade mais comum associada a esta doença. Ocasionalmente, a DC só é reconhecida depois do diagnóstico de linfoma ser efectuado. Se o diagnóstico de DC for efectuado primeiro, o linfoma tende a desenvolver-se, na maioria dos casos, dentro dos 5-10 anos seguintes, apesar deste intervalo de tempo poder variar e ser muito superior (acima de 60 anos).[133]

Habitualmente, o desenvolvimento do linfoma é acompanhado de recidiva dos sintomas de DC depois de um período de aparente boa resposta à terapia. Num outro subgrupo de doentes existe deterioração progressiva da clínica no contexto de uma forma refractária de DC, representando o linfoma o estadio final dessa doença (ver adiante).[136]

Geralmente, o LTAE desenvolve-se no jejuno, mas pode também ser encontrado no íleo ou em regiões extra-intestinais (gânglios linfáticos, fígado, estômago, cérebro, tórax e ossos). No intestino delgado, este tumor é multifocal, com lesões ulcerativas, na maioria das vezes.

O fenótipo do LTAE é consistente com o de um tumor que deriva de uma proliferação clonal de linfócitos intraepiteliais e imunohistoquimicamente as suas células são CD3+, CD4-, CD8-, CD30+ e CD103+ e contêm grânulos citotóxicos, reconhecidos por anticorpos anti-TIA1 (antigénio intracelular de células T).[137]

A maioria dos doentes apresenta-se com mal-estar, anorexia, perda de peso e diarreia, muitas vezes associadas a dor abdominal. Ao exame físico, podem existir febre inexplicada, suores nocturnos, linfadenopatias, exantema, hepatomegalia ou outra massa abdominal palpável. A suspeita clínica desta neoplasia deve conduzir a uma extensa avaliação diagnóstica, com recurso à endoscopia digestiva alta, colonoscopia, enteróclise por TC/RMN ou enteroscopia total com vídeo-cápsula, sendo o diagnóstico confirmado por biópsia (endoscópica ou laparoscópica). Aproximadamente 50% dos doentes necessitam de laparotomia devido a complicação, tal como hemorragia, perfuração ou obstrução.[136] O prognóstico é pobre, com sobrevivência aos dois anos de aproximadamente 15-20%[138], podendo melhorar com tratamento baseado em quimioterapia, estando a cirurgia reservada para os casos localizados ou complicados.[139] Rongey C *et al*[140] mostraram, no seu estudo, que o transplante de stem cells autólogas foi bem sucedido no tratamento desta doença.

C. Doença Celíaca Refractária

Também designada como “sprue refractária”, afecta cerca de 5% dos doentes celíacos e caracteriza-se pela persistência dos sintomas e da atrofia vilosa apesar da adesão plena a uma dieta livre de glúten.[141,142] Os sintomas incluem diarreia, perda de peso, má-absorção, dor abdominal, hemorragia e/ou anemia; a jejunite ulcerativa também é frequente nestes doentes.[141]

A DC refractária pode ser classificada em dois tipos (ver tabela 2)[8]: tipo 1, que exibe um fenótipo de linfócitos intraepiteliais normal, ou tipo 2, no qual existe uma expansão clonal de uma população de linfócitos intraepiteliais aberrante.[141-143] A identificação deste tipo de células é muito importante porque tem valor prognóstico, estando associada a um risco alto de evoluir para jejunite ulcerativa e linfoma de células T associado a enteropatia, sendo esse risco tão alto a ponto de a doença adquirir a co-designação de linfoma críptico de células T.[125,144,145] Na verdade, estas doenças representam uma sucessão de eventos contínua, onde alterações fenotípicas dos linfócitos intraepiteliais e rearranjos cromossómicos[146,147] são responsáveis pela auto-perpetuação do dano tecidual independente do glúten, característico da DC refractária, e

pela subsequente expansão descontrolada de um clone de células T, conduzindo ao LTAE.[125] A expansão linfocitária é desencadeada pela sobre-expressão de interleucina-15 no epitélio.[33-35]

Alterações imunofenotípicas específicas são observadas nos linfócitos intraepiteliais na DC refractária tipo 2. Na DC activa os linfócitos intraepiteliais expressam na sua superfície CD3, CD8 e receptores de células T (RCT) αβ e γδ, enquanto na DC refractária tipo 2, os linfócitos intraepiteliais de origem clonal continuam a expressar CD3 no seu citoplasma, mas não expressam à superfície CD8, CD3, RCTαβ e RCTγδ.[144] Desta forma, estudos imunohistoquímicos simples em amostras de biópsia, usando como marcadores de células T, CD3 e CD8, permitem fazer a distinção entre DC refractária tipo 2, onde existe um fenótipo de linfócitos intraepiteliais anormal (CD3+, CD8-) e a DC refractária tipo 1, que possui um fenótipo normal (CD3+, CD8+). Assim, um fenótipo anormal no contexto de uma biopsia alterada, revelando atrofia vilosa, é sugestivo de DC refractária, enquanto um fenótipo normal nesse contexto, sugere que a não adesão à terapia, com ingestão continuada de glúten voluntária ou inadvertidamente, seja a causa provável da atrofia vilosa.[148]

A jejuno-ileíte ulcerativa, que partilha muitas características imunopatológicas com a DC refractária tipo 2, é caracterizada por múltiplas ulcerações da mucosa intestinal, podendo os doentes apresentar-se com dor abdominal em cólica, distensão abdominal, diarreia, perda de peso e febre baixa. A mortalidade desta condição é alta, sendo a morte consequência de outras complicações tais como, obstrução, hemorragia ou perfuração.[149]

Em relação à avaliação inicial da DC Refractária, o desenvolvimento de nova sintomatologia (perda de peso, dor abdominal ou febre) ou a recorrência de diarreia em doentes a seguir, comprovadamente, o plano terapêutico instituído, deve orientar-nos para uma avaliação extensa e completa da situação, recorrendo ao uso de radiografia contrastada ou enteroclise por TC/RMN, enteroscopia por impulsão ou por vídeo-cápsula, PET e laparoscopia.[134,150] De facto, a enteroscopia por vídeo-cápsula ao permitir a visualização do duodeno, jejuno e íleo em toda a sua extensão constitui o método mais útil para monitorizar as possíveis complicações da DC. Contudo, não representa o mesmo papel no diagnóstico inicial de DC, já que entre outras, não nos permite realizar biópsia e por conseguinte obter a confirmação histológica necessária para o mesmo.[134,151]

O tratamento da DC refractária envolve, claramente, suporte nutricional com pronta reposição de vitaminas e minerais, juntamente com uma dieta totalmente isenta de glúten. Na maioria dos casos, os corticosteróides induziram a uma melhoria clínica[125]; fármacos imunossupressores, tais como azatioprina e ciclosporina podem ser benéficos[152,153], mas devem ser usados com precaução uma vez que podem despoletar a progressão para

linfoma.[154] O uso bem-sucedido de infliximab[155], um anticorpo monoclonal anti-TNFα, e cladribina (2-clorodesoxiadenosina) foi publicado, mas a persistência da população clonal aberrante de linfócitos intraepiteliais e a progressão para linfoma também foram evidenciadas, indicando que esses fármacos não curam a doença.[156,157] Transplante autólogo de células stem hematopoiéticas também foi bem-sucedo.[158] Novas estratégias terapêuticas, tais como o bloqueio da IL-15 devem ser rapidamente investigadas já que o prognóstico desta doença é pobre, com uma taxa de sobrevivência média aos 5 anos inferior a 50%.[125]

Tabela 2 – Comparação entre Doença Celíaca Refractária tipo 1 e tipo 2.

	Type 1	Type 2
Unresponsive villous atrophy	Yes	Yes
Associated autoimmune diseases	Yes	No
Aberrant T-cell phenotype	≤10% of IELs	>50% of IELs
Clonal TCR-γ gene rearrangement	+	++
Chromosomal abnormalities	No	Yes
HLA-DQ2 homozygosity	Uncommon	Common
Associated ulcerative jejunoileitis	Rare	Common
Response to immunosuppressants (steroids, budesonide, azathioprine, tacrolimus, infliximab)	Yes	No
Risk of developing overt EATL	Low	37–60% within 5 yrs
Mortality rate	Slightly increased	5-yr survival <50%

EATL=enteropathy-associated T-cell lymphoma. IEL=intraepithelial lymphocyte. TCR=T-cell receptor.

Conclusão

A doença celíaca ocorre em aproximadamente 1% da população Caucasiana, podendo ser diagnosticada em qualquer idade. As manifestações clínicas são variadas e a apresentação clássica da doença tornou-se menos frequente, com aumento dos casos de apresentação atípica e silenciosa. O diagnóstico é estabelecido, na maioria das vezes, com recurso a testes serológicos, biopsia duodenal e observação das respostas clínica e histológica a uma dieta livre de glúten. Uma resposta pobre ao tratamento é comum e requer extensa avaliação para excluir a existência de linfoma intestinal e doença celíaca refractária, complicações que surgem como consequência da expansão clonal de populações de linfócitos intraepiteliais aberrantes e são responsáveis pelo aumento da morbimortalidade da doença celíaca, podendo ser evitadas se o diagnóstico e a instituição da terapêutica forem precoces.

Novos tratamentos estão em estudo e o mais promissor parece ser o recurso a enzimas recombinantes que digiram os epítopos tóxicos da gliadina, podendo constituir no fututro um tratamento complementar ou, mesmo, alternativo à dieta, que é dispendiosa e difícil de cumprir

a longo prazo, requerendo monitorização contínua por nutricionistas experientes, de forma a assegurarem a adesão completa à mesma.

A maioria dos doentes recorre aos serviços de cuidados de saúde primários e, como tal, é imperioso que todos os profissionais de saúde, especialmente os dos cuidados primários, estejam informados e alerta sobre a crescente epidemiologia da doença, clínica heterogénea e muitas vezes atípica, bem como da disponibilidade e importância de exames sensíveis e específicos como são os testes serológicos, para que o diagnóstico não seja protelado ou esquecido no tempo. Como tal, é necessária educação contínua dos médicos, nutricionistas e outros prestadores de cuidados de saúde. Estas medidas conduzirão ao rastreio e diagnóstico precoce de proporção superior de casos e, consequentemente, à redução da incidência de complicações da doença. Para além disso, tal poderá funcionar como um estímulo para que haja suporte financeiro governamental para o tratamento, maior disponibilidade de alimentos isentos de glúten e mais estudos sobre o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas.

Referências

1. Artigo:

   "Dieterich W, Schuppan D (2009) Pathogenesis epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults. Available at www.uptodate.com."

2. Artigo:

   "Green PHR, Jabri B (2003) Coeliac disease. Lancet 362:383-391."

3. Artigo:

   "Cellier C, Green PH (2007) Celiac Disease. N England J Med 357: 1731-1740."

4. Artigo:

   "Elson CO, Bellow M et al. (2004) Introduction: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease. Gastroenterology 128:S1-S9."

5. Artigo:

   "Kelly CP (2009) Diagnosis of celiac disease. Available at www.uptodate.com."

6. Artigo:

   "Hill ID (2009) Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children. Available at www.uptodate.com."

7. Artigo:

   "Sabatino A, Corazza GR (2009) Coeliac disease. Lancet 373: 1480–93."

8. Artigo:

   "Wieser H (1995) The precipitating factor in coeliac disease. Baillieres Clin Gastroenterol 9: 191–207."

9. Artigo:

   "Goldfinger SE (2009) Getting out the glúten. Harvard Healht Letter 34. Available on www.health.harvard.edu."

10. Artigo:

    "Hourigan CS (2006) The molecular basis of coeliac disease. Clin Exp Med 6:53–59."

11. Artigo:

    "Cotichini R, Coto I, D'Alfonso S, Fagnani C, Giordano M, Greco L, Limongelli MG, Magazzu G, Momigliano-Richiardi P, Nistico L, Paparo F, Percopo S, Stazi MA, Sferlazzas C (2006) Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. Gut 55:803–808."

12. Artigo:

    "Berti I, Colletti RB, Drago S, Fasano A, Elitsur Y, Fornaroli F, Gerarduzzi T, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Kryszak D, Murray JA, Not T, Pietzak M, Thorpe M (2003)

Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med 163:286”

13. Artigo:

“Fasano A (2009) Surprises from Celiac Disease. Scientific American 301:54-61”

14. Artigo:

“Wijmenga C, Wolters VM (2008) Genetic background of celiac disease and its clinical implications. Am J Gastroenterol 103:190–195.

15. Artigo:

“Barisani D, Junker Y, Schuppan D (2009) Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. Gastroenterology 137:1912-1933”

16. Artigo:

“Barriga K, Hoffenberg EJ, Norris JM, et al. (2005) Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. JAMA 293:2343–2351.”

17. Artigo:

“Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. (2006) Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. Am J Gastroenterol 101:2333–2340.”

18. Artigo:

“Pavone P, Nicolini E, Taibi R, et al. (2007) Rotavirus and celiac disease. Am J Gastroenterol 102:1831.”

19. Artigo:

“Collado MC, Calabuig M, Sanz Y. (2007) Differences between the fecal microbiota of coeliac infants and healthy controls. Curr Issues Intest Microbiol 8:9–14.”

20. Artigo:

“Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, et al. (2008) Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active celiac disease. BMC Microbiol 8:232.”

21. Artigo:

“ Persson LA, Ivarson A, Hernell O (2002) Breast-feeding protects against celiac disease in childhood – epidemiological evidence. Adv Exp Med Biol 503:115-123.”

22. Artigo:

“Shan L, Molberg, Parrot I et al (2002) Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science 297:2275.”

23. Artigo:

"Molberg O, McAdam SN, Körner R et al (1998) Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut derived T cells in celiac disease. Nat Med 4:713-717."

24. Artigo:

"van de Wal Y, Kooy YMC, van Veelen P et al (1998) Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. J Immunol 161:1585."

25. Artigo:

"Schuppan D (2000) Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology 119:234–242."

26. Artigo:

"Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, et al. (1998) Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. Gastroenterology 115:551-563."

27. Artigo:

"Pender SL, Tickle SP, Docherty AJ, et al. (1997) A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut. J Immunol 158:1582–1590."

28. Artigo:

"Mohamed BM, Feighery C, Kelly J, e tal. (2006) Increased protein expression of matrix metalloproteinases -1, -3 and -9 and TIMP-1 in patients with gluten-sensitive enteropathy. Dig Dis Sci 51:1862-1868."

29. Artigo:

"Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. (2003) Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. Lancet 362:30–37."

30. Artigo:

"Maiuri L, Ciacci C, Auricchio S, et al. (2000) Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease. Gastroenterology 119:996–1006."

31. Artigo:

"Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, et al. (2006) Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. Gut 55:469–477."

32. Artigo:

"Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, et al. (2003) Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. Gastroenterology 125:730–745."

33. Artigo:

"Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. (2004) A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. Immunity 21:367–377."

34. Artigo:

"Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, et al. (2004) Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. Immunity 21:357–366."

35. Artigo:

"Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, et al. (2003) Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. Gut 52:218–223."

36. Artigo:

"Zimmer KP, Poremba C, Weber P, et al. (1995) Translocation of gliadin into HLA-DR antigen containing lysosomes in coeliac disease enterocytes. Gut 36:703–709."

37. Artigo:

"Matysiak-Butnik T, Candalh C, Dugave C, et al. (2003) Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. Gastroenterology 125:696–707."

38. Artigo:

"Schumann M, Richter JF, Wedell I, et al. (2008) Mechanisms of epithelial translocation of the alpha(2)-gliadin-33mer in coeliac sprue. Gut 57:747–754."

39. Artigo:

"Rewars M (2005) Epidemiology of Celiac Disease: What Are the Prevalence, Incidence, and Progression of Celiac Disease? Gastroenterology 128:S47-S51."

40. Artigo:

"Dewar DH, Ciclitira PJ (2005) Clinical Features and Diagnosis of Celiac Disease. Gastroenterology 128:S19-S24. "

41. Capítulo de livro:

"Farrell RJ, Kelply CP Celiac Sprue and Refractory Sprue. In: Gastrointestinal and Liver Disease (8th edition), volume 2 pp2277-2301. Saunders Elsevier."

42. Artigo:

"Damen GM, Boersma B, Wit JM, Heymans HS (1994) Catch-up growth in 60 children with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 19:394."

43. Artigo:

"Fasano A (2005) Clinical Presentation of Celiac Disease in the Pediatric Population. Gastroenterology 128:S68-S73 "

44. Artigo:

"D´Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, e tal. (2005) Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. Clin Pediatr (Phila) 44:249-258."

45. Artigo:

"Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, e tal. (2001) Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. Am J Gastroenterol 96:126-131."

46. Artigo:

"Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of celiac disease. Dig Dis Sci 2003;48:395–398."

47. Artigo:

"Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. (2006) Trends in the presentation of celiac disease. Am J Med 119(4):355e9-355e14."

48. Artigo:

"Dickey W, Bodkin S. Prospective study of body mass index of patients with coeliac disease. BMJ 1998;317:1290."

49. Artigo:

"Dickey W, Kearney N. (2006) Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. Am J Gastroenterol 101:2356-2359."

50. Artigo:

"Sanders DS, Carter MJ, Hurlestone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, Lobo AJ. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. Lancet 2001;358:1504–1508."

51. Artigo:

"Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:425–427."

52. Artigo:

"Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, Latov N. (2003) Celiac neuropathy. Neurology 60:1581–1585.

53. Artigo:

"Sander HW, Magda P, Chin RL, Wu A, Brannagan TH 3rd, Green PH, Latov N. (2003) Cerebellar ataxia and coeliac disease. Lancet 362:1548.

54. Artigo:

"Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, de Davila MT, Fejerman N. (2002) Epilepsy, occipital calcifications, and oligosymptomatic celiac disease in childhood. J Child Neurol 17:800–806.

55. Artigo:

"Green PH. (2005) The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. Gastroenterology 128: Suppl 1:S74-S78."

56. Artigo:

" Reunala TL. (2001) Dermatitis herpetiformis. Clin Dermatol 19:728–736."

57. Artigo:

"Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. (2001) Osteoporosis in a north American adult population with celiac disease. Am J Gastroenterol 96:112–119."

58. Artigo:

"Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez Acotto C, Vega E, Bagur A, Mazure R, Maurino E, Bai JC, Mautalen C. (2002) Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women? Calcif Tissue Int 2002;24:24."

59. Artigo:

"Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarainen P. (1996) Infertility and coeliac disease. Gut 39:382–384."

60. Artigo:

"Sher KS, Mayberry JF. (1994) Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease. A case control study. Digestion 55:243–246."

61. Artigo:

"Kolho KL, Tiitinen A, Tulppala M, Unkila-Kallio L, Savilahti E. (1999) Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. Br J Obstet Gynaecol 106:171–173."

62. Artigo:

"Aine L. (1994) Permanent tooth dental enamel defects leading to the diagnosis of coeliac disease. Br Dent J 177:253–254."

63. Artigo:

"Fergusson A, Arranz E, O'Mahony S. (1993) Clinical and pathological Spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. Gut 34:150–151."

64. Artigo:

"Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. (2003) Prevalence of celiac disease in at-risk and non-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Inter Med 163:286-292."

65. Artigo:

"Shamaly H, Hartman C, Pollack S, et al. (2007) Tissue transglutaminase antibodies are a useful serological marker for the diagnosis of celiac disease in patients with Down Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 44:583-586."

66. Artigo:

"Bettendorf M, Doerr HG, Hauffa BP, et al. (2006) Prevalence of autoantibodies associated with thyroid and celiac disease in Ulrich-Turner Syndrome in relation to adult height after growth hormone treatment. J Pediatr Endocrinol Metabol 19:149-154."

67. Artigo:

"Goh C, Banerjee K. (2007) Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. Postgrad Med J 83:132-136."

68. Artigo:

"Ventura A, Magazzu G, Greco L. (1999) Duration of exposure to glúten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. Gastroenterology 117:297–303."

69. Artigo:

"Bai DR, Baer P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PHR. (2005) Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. Scand J Gastroenterol 40:183–187."

70.Artigo:

"Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyronpalo S, Rasmussen M, Collin P. (2005) Coeliac disease, autoimmune diseases and glúten exposure. Scand J Gastroenterol 40:437-443."

70. Artigo:

"Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. (1997) Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol 84:223–243."

71. Artigo:

"Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T. (2000) Gluten dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. J Pediatr 137:263."

73. Artigo:

"Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. (2003) Risk of malignancy in patients with celiac disease. Am J Med 115:191–195."

74. Artigo:

"Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. (1990) Arch Dis Child 65:909–911."

75. Artigo:

"Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, Ferri M, Nenna R, Tiberti C, Mora B, Mazzilli MC, Magliocca FM. (2004) Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 38:204–207."

76. Artigo:

"Fabiani E, Taccari LM, Ratsch IM, Di Giuseppe S, Coppa GV, Catassi C. (2000) Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study. J Pediatr 2000;136:841–843."

77. Artigo:

"Hill ID. (2005) What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specifi city vary in different populations? Gastroenterology 128 (suppl): 25–32."

78. Artigo:

"Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. (1999) Coeliac disease in primary care: case finding study. BMJ 318: 164–67."

79. Artigo:

"Mulder CJ, Bartelsman JF. (2005)Case-fi nding in coeliac disease should be intensifi ed. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19: 479–86."

80. Artigo:

"Korponay-Szabo IR, Szabados K, Pusztai J, et al. (2007) Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. BMJ 335: 1244–47."

81. Artigo:

"Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, and Moher D (2005) The Diagnostic Accuracy of Serologic Tests for Celiac Disease: A Systematic Review. Gastroenterology 128: (suppl):38-46."

82. Artigo:

"Sugai E, Vasquez H, Nachman F, et al. (2006) Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin–related peptides in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 4:112-117."

83. Artigo:

"Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, et al. (2002) Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. Clin Chem 48: 1546–50."

84. Artigo:

"Sategna-Guidetti C, Pulitano R, Grosso S, Ferfoglia G. (1993) Serum IgA antiendomysium antibody titers as a marker of intestinal involvement and diet compliance in adult celiac sprue. J Clin Gastroenterol 17:123-127."

85.Artigo:

"Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. (2003)Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. J Clin Gastroenterol 36:219–221."

86. Artigo:

"Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PHR. (2004) Seronegative celiac disease: increase prevalence with lesser degrees of villous atrophy. Dig Dis Sci 49:546–550."

87. Artigo:

"Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafo V, Ugazio AG, Plebani A. (1996) Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. Annals of Allergy Asthma Immunol 77:333–336."

88. Artigo:

"Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. (2006) American gastroenterological association (AGA) institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 131:1981–2002."

89. Artigo:

"Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, et al (2004) Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. Dig Liver Dis 36:730-734."

90. Artigo:

"Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, e tal. (2006) Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. Aliment Pharmacol Ther 24:147-154."

91. Artigo:

"Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. (2008) How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? Gastrointest Endosc 67:1082–1087."

92. Artigo:

"Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, e tal. (2004) Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 38: 204-207."

93. Artigo:

"Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V (2005) Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. Am J Gastroenterol 100:175-185."

94. Artigo:

"Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, et al. (2008) Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 47: 618–22."

95. Artigo:

"Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, (2002) Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. Am J Gastroenterol 97:933–938."

96. Artigo:

"Ersoy O, Akin E, Ugras S, Buyukasik S, Selvi E, Guney G (2009) Capsule Endoscopy Findings in Celiac Disease Dig Dis Sci 54:825–829."

97. Artigo:

"Marsh MN. (1992) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. Gastroenterology 102:330–354."

98. Artigo:

"Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. (1999) The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 11:1185–1194."

99. Artigo:

"Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al. (2007) Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 5:838–843."

100. Artigo:

"Memeo L, Jhang J, Hibshoosh H, Green PH, Rotterdam H, Bhagat G. (2005) Duodenal intraepithelial lymphocitosis with normal villous architecture: common occurrence in H. pylori gastritis. Mod Pathol 18:1134-1144."

101. Artigo:

"Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. (2006) Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 130:1020–1025.

102. Artigo:

"Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Coli P (2002) HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. Am J Gastroenterol 97:695-699."

103. Artigo:

"Rashtak S, Murray JA. (2007) Tailored testing for celiac disease. Ann Intern Med 147: 339–41."

104. Artigo:

"Peraaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, et al. (2004) Effect of an oats containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in celiac disease: a randomized study. Scand J Gastroenterol 39:27–31."

105. Artigo:

"Kemppainen T, Janatuinen E, Holm K, et al. (2007) No observed local immunological response at T cell level after five years of oats in adult coeliac disease. Scand J Gastroenterol 42:54–59."

106. Artigo:

"Thompson T (2003) Oats and the gluten-free diet. J Am Diet Assoc 103:376-379."

107. Artigo:

"Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG, et al. (2003) Oats induced villous atrophy in coeliac disease. Gut 52:1649–52."

108.Artigo:

"Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg O, et al. (2004) The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. PLoS Med 1:e1."

109. Artigo:

"Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al (2007) A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. Am J Clin Nutr 85:160–166."

110. Artigo:

"Lee SK, Lo W, Memeo L, Rotterdam H, Green PH. (2003) Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. Gastrointest Endosc 57:187–191."

111. Artigo:

"Matysiak-Butnik T, Malamut G, Patey-Mariaud de Serre N, et al (2007) Long-term follow-up of 61 celiac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. Gut 56: 1379-1386."

112. Artigo:

"Kumar PJ, Walker-Smith J, Milla P, Harris G, Colyer J, Halliday R. (1988) The teenage coeliac: follow up study of 102 patients. Arch Dis Child 63:916–920."

113. Artigo:

"O'Leary C, Wieneke P, Healy M, Cronin C, O'Regan P, Shanahan F. (2004) Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: a 28-year follow-up. Am J Gastroenterol 99:2437–2441."

114. Artigo:

"Fabiani E, Taccari LM, Ratsch IM, Di Giuseppe S, Coppa GV, Catassi C. (2000) Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study. J Pediatr 136:841–843."

115. Artigo:

"Lee A, Newman JM. (2003) Celiac diet: its impact on quality of life. J Am Diet Assoc 103:1533–1535."

116. Artigo:

"Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, Ström M, Svensson H, Valdimarsson T. (2002) Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. Aliment Pharmacol Ther 16:1333–1339."

117. Artigo:

"Thompson T. (2000) Folate, iron, and dietary fiber contents of the glúten free diet. J Am Dietetic Assoc 100:1389–1396."

118. Artigo:

"Vahedi K, Mascart F, Mary JY, et al. (2003) Reliability of Antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. Am J Gastroenterol 98:1079–1087."

119. Artigo:

"Sategna-Guidetti C, Grosso S, Bruno M, Grosso SB. (1996) Reliability of immunologic markers of celiac sprue in the assessment of mucosal recovery after gluten withdrawal. J Clin Gastroenterol 23:101–04."

120. Artigo:

"Pietzak MM. (2005) Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. Gastroenterology 128 (suppl): 135–41."

121. Artigo:

"Gass J, Bethune MT, Siegel M, Spencer A, Khosla C. (2007) Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. Gastroenterology 133:472–80."

122. Artigo:

"Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F. (2008) Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. Gut 57:25–32."

123. Artigo:

"Bethune MT, Borda JT, Ribka E, et al. (2008) A non-human primate model for gluten sensitivity. PLoS ONE 3:e1614."

124. Artigo:

"O´Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. (1996) Management of patients with non-responsive coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 10:671-680."

125. Artigo:

"Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, Macintyre E, Cerf-Bensussan N, Brousse N. (2000) Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-

associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. Lancet 356:203–208."

126. Artigo:

"Rampertab SD, Forde KA, Green PH. (2003) Small bowel neoplasia in coeliac disease. Gut 52:1211-1214."

127. Artigo:

"West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR, (2004) Malignancy and mortality in people with celiac disease: population based cohort study. BMJ 329:716-719."

128. Artigo:

"Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbom A. (2002) Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology 123:1428–1435."

129. Artigo:

"Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Ekbom A, Askling J (2005) Malignant lymphomas in celiac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. Gut 54:54-59."

130. Artigo:

"Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Booth CC. (1983) Coeliac disease and malignancy. Lancet 1:111–115."

131. Artigo:

"Green PH, Rampertab SD (2004) Small bowel carcinoma and coeliac disease. Gut 53:774."

132. Artigo:

"Rampertab SD, Fleischauer A, Neugut AI, Green PH. (2003) Risk of duodenal adenoma in celiac disease. Scand J Gastroenterol 38:831–833."

133. Artigo:

"Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, Houlston RS. (2003) Primary small bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. Q J Med 96:345–353."

134. Artigo:

"Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH (2005) The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. Gastrointest Endosc 62:55-61."

135. Artigo:

"Schweizer J, Oren A, Mearin ML, (2001) The Working Group for Celiac Disease and Malignancy of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 33:97–100."

136. Artigo:

"Egan LJ, Walsh SV, Stevens FM, Connolly CG, Egan EL, McCarthy C. (1995) Coeliac-associated lymphoma. A single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. J Clin Gastroenterol 21:123–129."

137. Artigo:

"Bagdi E, Diss TC, Munson P, Isaacson PG. (1999) Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. Blood 94:260–264."

138. Artigo:

"Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. (2007) Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. Gut 56: 1373–78."

139. Artigo:

"Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. (2000) Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. J Clin Oncol 18:795-803."

140. Artigo:

"Rongey C, Micallef I, Smyrk T, Murray J. (2006) Successfull treatment of enteropathy-associated T cell lymphoma with autologous stem cell transplant. Dig Dis Sci 51:1082-1086."

141. Artigo:

"Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. (2009) Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. Gastroenterology 136:99–107."

142. Artigo:

"Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. (2007) Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. Gut 56:1373–78."

143. Artigo:

"Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. (2009) Presentation and long term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. Gastroenterology 136:81–90."

144. Artigo:

"Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, Burtin ML, Guy-Grand D, Bouhnik Y, Modigliani R, Barbier JP, Macintyre E, Brousse N, Cerf-Bensussan N. (1998) Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. Gastroenterology 114:471–481."

145. Artigo:

"Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T, e tal. (2003) Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease. Gut 52:205-211."

146. Artigo:

"Verkarre V, Romana SP, Cellier C, et al. (2003) Recurrent partial trisomy 1q22-q44 in clonal intraepithelial lymphocytes in refractory celiac sprue. Gastroenterology 125:40–46."

147. Artigo:

"Obermann EC, Diss TC, Hamoudi RA, et al. (2004) Loss of heterozygosity at chromosome 9p21 is a frequent finding in enteropathy-type T-cell lymphoma. J Pathol 202:252–62."

148. Artigo:

"Patey N, Cellier C, Jabri B, Delabesse E, Verkarre V, Roche B, et al. (2000) Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. Histopathology 37:70–77."

149. Artigo:

"Ashton-Key M, Diss TC, Pan L, Du MQ, Isaacson PG. (1997) Molecular Analysis of T-cell clonality in ulcerative jejunitis and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Am J Pathol 151:493–98."

150. Artigo:

"Cellier C, Cuillerier E, Patey N, et al. (1999) Push enteroscopy in celiac sprue and refractory sprue. Gastrointest Endosc 50:613-617."

151. Artigo:

"Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP, Warren RE, Streutker CJ, Gardiner GW, Jeejeebhoy KN. (2004) Given capsule endoscopy in celiac disease. Gastrointest Endosc Clin N Am 14:115–127."

152. Artigo:

"Mauriño E, Niveloni S, Cherñavsky A, et al (2002) Azathioprine in refractory sprue: results from a prospective, open-label study. Am J Gastroenterol 97:2595-2602."

153. Artigo:

"Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Uil JJ, Mulder CJ. (2000) Cyclosporin in the treatment of adults with refractory celiac disease – an open pilot study. Aliment Pharmacol Ther 14:767-774."

154. Artigo:

"Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, et al (2003) Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 18:487-494."

155. Artigo:

"Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, et al. (2002) Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. Gastroenterology 122:800-805."

156. Artigo:

"Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suarez-Vilela D (2006) Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. N Eng J Med 355:856."

157. Artigo:

"Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al (2006) Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. Clin Gastroenterol Hepatol 4:1322-1327."

158. Artigo:

"Al Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, et al (2007) Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. Blood 109:2243-2249."