

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – 6º ANO PROFISSIONALIZANTE

ARTIGO TIPO “CASE-REPORT”

DISSERTAÇÃO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE

CRISE EPILÉPTICA NA DOENÇA CELÍACA:

UM CASE-REPORT

NOME DO ALUNO: MIGUEL ALBERTO LÚCIO SALES DAMAS

Nº ALUNO - 041001096

ORIENTADOR

DR. MÁRIO PAULO CANASTRA AZEVEDO MAIA

PORTO 2010 / 2011

ÍNDICE

	Página
Índice _____	2
Agradecimentos _____	3
Resumo/ Abstract _____	4
Introdução _____	6
O Caso _____	8
Discussão _____	10
Conclusão _____	14
Bibliografia _____	15

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Paulo Maia, pela forma presente como me orientou no processo conturbado que foi chegar aqui,

A todos os que, de uma forma ou outra, fizeram parte deste longo percurso, tornando único e inesquecível,

E em especial, à minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão, pelo modo como me apoiaram neste percurso que agora culmina.

A todos, em especial à minha família, o meu muito obrigado!

RESUMO

Introdução: A Doença Celíaca é uma patologia autoimune que afecta o intestino delgado de indivíduos com predisposição genética. Caracteriza-se por inflamação crónica do intestino delgado. A variabilidade das manifestações clínicas da doença celíaca é grande. Vai desde sintomas gastrointestinais clássicos até formas extra-intestinais, como anemia ferropénica, dermatite herpetiforme e alterações neurológicas, sendo a epilepsia a mais comum. Embora possam ser usados os marcadores serológicos no diagnóstico, a biopsia do intestino delgado constitui o método *gold-standard* para estabelecer o diagnóstico definitivo de doença celíaca. O único tratamento comprovadamente eficaz é a adopção de uma dieta sem glúten.

Caso: Doente de 18 anos, sexo feminino, com antecedentes de anemia ferropénica, transferida para o Hospital de Santo António por agitação psicomotora, à entrada encontrava-se prostrada, com discinésias orais, movimentos oculares tipo *roving eyes*, mobilização simétrica dos 4 membros, sem sinais de síndrome meníngeo. O quadro foi interpretado como crise convulsiva, tendo sido sedada. Analiticamente, apresentava anemia, leucocitose e trombocitose. Sem alterações na tomografia axial computadorizada, na punção lombar, na ressonância magnética nuclear e no electroencefalograma. Os resultados serológicos e histológicos foram compatíveis com doença celíaca. O quadro clínico evoluiu favoravelmente após adopção de uma dieta sem glúten.

Conclusão: Neste caso, o atraso no diagnóstico de doença celíaca causou uma exposição prolongada ao glúten, que originou um quadro autoimune exuberante, tendo despoletado uma crise epiléptica. A deposição de autoanticorpos anti-transglutaminase nos vasos sanguíneos cerebrais, associada a inflamação cerebral e disfunção da barreira hemato-encefálica, deverá ser o mecanismo patofisiológico epileptogénico. A anemia ferropénica, atribuída à dieta, será consequência da inflamação intestinal da doença celíaca, que causa uma menor absorção intestinal de ferro. Dada a grande morbilidade que o atraso diagnóstico e terapêutico pode originar, é da maior importância alertar a comunidade médica para esta patologia e para as suas consequências mais graves, como a epilepsia.

Palavras-chave: Doença Celíaca, Epilépia, Glúten, Anemia, Inflamação Cerebral

ABSTRACT

Introduction: The Celiac Disease is an autoimmune pathology which attacks the small intestinal mucosa in genetically predisposed individuals. It is characterized by chronicle inflammation of the small intestine. The variability of clinical manifestations is huge, from classical gastrointestinal symptoms to extra-intestinal forms, such iron deficiency anemia, dermatitis herpetiformis and neurologic symptoms, being the most common the epilepsy. To achieve the diagnosis can be used the serologic markers, even though the gold standard method is the small intestine biopsy. The only effective-proved treatment is the adoption of a gluten-free diet.

Case Presentation: An 18-year-old female, with previous iron deficiency anemia, transferred to the Hospital de Santo António due to psychomotor agitation, presented at admission prostrated, with oral dyskinesias, roving-eyes-type ocular movements, 4 member symmetrical mobilization and without signals of meningitis syndrome. Laboratory findings showed anemia, leukocytosis and thrombocytosis. The computerized axial tomography, the lumbar puncture, the magnetic resonance imaging and the electroencephalogram were normal. The histological and serological findings were compatible with celiac disease. The symptoms improved on a gluten-free diet.

Conclusion: In this case, the delay in the diagnosis of celiac disease caused a prolonged exposure to gluten, causing an exuberant autoimmune reaction which triggered a seizure. The deposition of anti-transglutaminase autoanticorps around the brain blood vessels, associated with brain inflammation and brain-blood-barrier disruption might have been pathophysiological mechanism behind the epileptogenesis. The iron deficiency anemia, attributed to the diet, might be a consequence of the small intestinal mucosa, causing abnormal iron absorption. Due to the great morbidity that diagnostic and therapeutic delay cause, it is of utmost importance to alert the medical community to this disease and its more serious consequences, as epilepsy.

Key-words: Celiac Disease, Epilepsy, Gluten, Anemia, Brain Inflammation

INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca é uma patologia autoimune que afecta o intestino delgado de adultos e crianças com predisposição genética. Caracteriza-se por inflamação crónica da mucosa e submucosa do intestino delgado [1, 2].

Epidemiologicamente, a prevalência da doença celíaca mundial varia entre 0,3% e 1,2% [2, 3], consoante as populações estudadas.

A fisiopatologia da Doença Celíaca é complexa, resultando da interacção de factores ambientais, genéticos e imunológicos. O factor ambiental desencadeante é a ingestão de glúten, constituído por prolaminas e gluteninas, encontradas em cereais como o trigo, a cevada, o centeio e a aveia [3]. Esses péptidos são resistentes à digestão gástrica e pancreática, e alcançam a lâmina própria do intestino delgado, resultando, possivelmente, numa síndrome de hiperpermeabilidade intestinal. Em termos genéticos, cerca de 90% dos doentes expressam moléculas dos complexos major de histocompatibilidade (HLA) de classe II DQ2 [3-5] e 5-10% expressam o HLA DQ8 [4-6]. A ausência de ambos exclui o diagnóstico de doença celíaca [1].

Ao contrário do que é comumente pensado, a doença celíaca é hoje considerada uma doença sistémica e não apenas uma alteração intestinal pura [7]. A doença celíaca caracteriza-se também por uma resposta imunitária anormal aos péptidos que contêm prolaminas e gluteninas [3]. É uma patologia que causa alterações histológicas intestinais, nomeadamente uma atrofia das vilosidades da mucosa do intestino delgado, que resulta em alterações da absorção de nutrientes, vitaminas, sais minerais e água [3, 7].

A variabilidade das manifestações clínicas da doença celíaca é grande. Os sintomas podem ter início com a introdução dos cereais na dieta de um lactente ou em qualquer idade da vida adulta [3, 8]. A apresentação típica dá-se entre os 9 e os 24 meses, manifestando-se através da instalação gradual de diarreia, distensão abdominal, anorexia, dor abdominal, perda de peso ou vômitos [3, 7, 8]. Podem também apresentar alterações comportamentais, como irritabilidade ou depressão [9]. A sua manifestação em crianças mais velhas está relacionada com a quantidade de ingestão de glúten [9] e é pautada por sintomas menos evidentes, como náusea, dor abdominal recorrente, obstipação e diarreia intermitente [9]. A doença celíaca pode ser diagnosticada pela primeira vez em qualquer idade da vida adulta [1], podendo assumir uma grande diversidade de manifestações clínicas, com remissões e exacerbações espontâneas frequentes [1]. Ao contrário do que tem sido a principal

forma de apresentação - esteatorreia, meteorismo abdominal e emagrecimento, as manifestações sub-clínicas e extra-intestinais estão a revelar-se como uma importante forma de apresentação inaugural da doença celíaca [1, 10], representando 50% dos quadros clínicos inaugurais [11]. Os sintomas gastrointestinais podem ser fustes e inespecíficos, como dor abdominal, obstipação, diarreia, náusea ou anorexia [3, 7], muitas vezes confundidos com outras patologias. A má-absorção multinutricional pode originar condições resultantes da depleção de nutrientes, como anemia ferripriva ou osteopenia (por má absorção de vitamina D e cálcio) [3, 8, 10]. As manifestações extra-intestinais mais predominantes na doença celíaca são a anemia ferropénica [12, 13], diminuição da densidade óssea [10, 13], dermatite herpetiforme [8, 10, 13], caracterizada por um *rash* vesicular pruriginoso presente particularmente nas superfícies extensoras, ou alterações neurológicas, como neuropatia periférica, ataxia ou epilepsia [8, 13, 14]. Tem sido descrito a síndrome CEC, caracterizado pela conjugação de doença celíaca, epilepsia e calcificações occipitais bilaterais. [11]

O método *gold-standard* para estabelecer o diagnóstico definitivo de doença celíaca é a biópsia do intestino delgado, que revela ausência das vilosidades intestinais, hiperplasia das glândulas das criptas e aumento das células inflamatórias da mucosa [1]. No entanto, tem-se vindo a generalizar o recurso a testes serológicos para diagnóstico de doença celíaca [1, 8], nomeadamente IgA anti-gliadina (AGA), IgA anti-endomisial (EMA) e IgA anti-transglutaminase (tTG) [1, 8]. A sensibilidade e a especificidade do doseamento de IgA-EMA é de 90-95% [1]. A dificuldade técnica e o facto de a transglutaminase ser um autoantígeno para a IgA-EMA levou a que seja doseada a IgA-tTG para a determinação do diagnóstico [8]. Em casos duvidosos, a exclusão do diagnóstico pode ser feita através da tipagem HLA (HLA-DQ2/DQ8), dado o seu alto valor preditivo negativo [3].

O tratamento-base da doença celíaca é a instituição de uma dieta sem glúten [3, 7, 8, 13, 15]. A resposta do organismo a esta dieta varia, mas a maioria dos doentes melhora consideravelmente [8], podendo mesmo observar-se uma reversão das alterações histológicas intestinais [16]. Nos casos de doença mais grave, poderá ser necessária a restituição de fluídos e electrólitos, alimentação parentérica, suplementação mineral e vitamínica, e esteróides [3, 7, 8].

Alguns autores advogam a realização de biopsias duodenais alguns meses após a instauração de dieta sem glúten, para permitir monitorizar a regressão das lesões, eficácia do tratamento e, também, dar um reforço positivo ao doente [5].

O CASO

Doente de 18 anos, sexo feminino, com antecedentes de anemia microcítica ferropénica, no contexto de alteração da dieta nos últimos 6 meses, restringida a cereais e leite, sob suplementação com sulfato ferroso. Transferida para o Centro Hospitalar do Porto - Hospital Santo António em Outubro de 2007 por agitação psicomotora.

Nessa noite, tinha sido encontrada pelos pais no seu quarto agitada, queixando-se de dores abdominais intensas e perda de visão. À entrada no hospital local mantinha-se agitada, com discurso incompreensível, pupilas isocóricas mas simétricas, tendo sido medicada com haloperidol intramuscular antes de ser transferida. À entrada do HSA encontrava-se prostrada, com discinésias orais persistentes, movimentos oculares tipo *roving eyes*, mobilização espontânea simétrica dos 4 membros e sem sinais de síndrome meníngeo. Tensão Arterial: 138/55mmHg, Frequência Cardíaca: 106bpm), sub-febril (Taur – 37,6°C) e com boas saturações periféricas (Sat_{O2} (com FIO₂ de 21%): 99%). Apresentava baixo desenvolvimento estato-ponderal, com perda ponderal recente (49kg para 45kg, em 6 meses). Sem relatos de história de diarreia ou vômitos, traumatismo crânio-encefálico (TCE), convulsões ou infecções do sistema nervoso central. Analiticamente, o hemograma revelou anemia (Hb: 7,2 g/dL), leucocitose (21000/mm³) e trombocitose (400/mm³); glicemia capilar de 123mg/dL; ionograma: Na⁺: 140mEq/L, K⁺: 3,71 mEq/L, Cl⁻: 108 mEq/L, Ca²⁺ total: 1,99 mEq/L, Mg²⁺: 1,24 mEq/L. Foram ainda realizados no serviço de urgência tomografia axial computadorizada (TAC), punção lombar (PL) e ressonância magnética nuclear (RMN) que não mostraram qualquer alteração patológica. O quadro clínico foi interpretado como crise convulsiva, tendo cedido após administração de diazepam. Por persistirem as alterações da consciência e sinais compatíveis com crises parciais complexas, foi entubada e sedada para protecção cerebral com midazolam e iniciou perfusão com valproato de sódio, tendo sido admitida no Serviço de Cuidados Intensivos 1 (SCI - 1).

Do estudo realizado no internamento nesta unidade, são de salientar os valores do hemograma, com manutenção dos valores baixos de hemoglobina (7,2g/dL, que levou à necessidade de transfusão de 1 unidade de GR), leucocitose (23000/mm³), com neutrofilia (90%); PCR 57,3; cinética do ferro normal; função tiroidea normais; vitamina B12 normal (268pmol/L), ácido fólico baixo (1,7ng/dL); valores de porfirina elevados (627nmol/24h), pesquisa de 5-ALA e protoporfirinogénio urinários negativos (19,3µmol/L; 2690µmol/L); pesquisa de drogas de abuso (anfetamina, metanfetamina, antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiazepinas, canabinóides, cocaína,

metadona e opiáceos) negativo, antígenos urinários de legionella e pneumococcus negativos. O EEG realizado excluiu a presença de estado de mal eléctrico dada a ausência de actividade paroxística cerebral.

Por o estudo realizado não ter permitido esclarecer a etiologia deste quadro, foi pedido um estudo imunológico completo, apresentando os valores de IgG anti-gliadina (12U/mL); de IgA anti-transglutaminase sistémica, bastante elevados (590U/mL) e de Factor Reutamóide, aumentados (42U/mL). Após constatação de positividade de IgA anti-tTG realizou-se Endoscopia Digestiva Alta com colheita de material para estudo histológico. Verificou-se em D2 e D3 atrofia das pregas, “scaloping” e padrão em pedra de calçada. O relatório anato-patológico relatou diminuição da altura das vilosidades, infiltração do córion por leucócitos polimorfonucleares, linfócitos e plasmócitos, confirmando, assim, o diagnóstico de doença celíaca. Foi de imediato instaurado um regime alimentar sem glúten. Dada a severidade do quadro clínico, optou-se por iniciar corticoterapia em altas doses.

Como intercorrências durante os 60 dias de internamento no SCI-1, a doente teve ARDS grave, por provável aspiração no contexto das crises convulsivas, com necessidade de ventilação invasiva prolongada e traqueostomia percutânea; SIRS persistente com ponto de partida provável por pneumonia por *Pseudomonas* multissensível, tendo feito vários ciclos de antibioterapia, com desmame ventilatório difícil e ocorrência de pneumotórax bilateral iatrogénico, com necessidade de drenagem; trombose venosa profunda do membro inferior esquerdo provavelmente secundária ao catéter venoso central na veia femoral esquerda; e tetraparésia de desuso. Apesar das intercorrências, teve boa evolução a nível neurológico, sem que tenham resultado sequelas.

Após melhoria do quadro clínico, foi transferida para o Serviço de Medicina Interna e, posteriormente, para o Serviço de Fisiatria, para reabilitação muscular. Em Janeiro de 2008, teve alta do Hospital de Santo António, com recuperação total do quadro clínico, medicada com complexo polivitamínico, corticoterapia e aconselhamento a manter uma dieta sem glúten *ad eternum*.

DISCUSSÃO

Classicamente, a doença celíaca é considerada como uma patologia com atingimento intestinal, sendo que os seus sintomas mais comuns advêm da má-absorção duodenal, como diarreia, esteatorreia ou dor abdominal, com uma variabilidade de intensidade sintomática muito grande [3, 7, 8, 13, 15].

A apresentação por parte da doente de um quadro de alterações neurológicas e convulsões, aliada a dores abdominais intensas e anemia levou a que o primeiro diagnóstico a ser ponderado tenha sido Porfíria Aguda Intermitente, suportada nesses dados semiológicos e nos valores positivos de porfirinas detectados. Como Solinas e Valadas descrevem, a presença de sintomas neurológicos inexplicados, em conjugação com distúrbios gastrointestinais, cardiovasculares ou hemáticos, assim como resultados laboratoriais positivos devem levantar a suspeita de porfíria [17]. Para confirmar o diagnóstico, foi pedido o doseamento de 5-ALA e protoporfirinogénio, marcadores mais específicos de porfíria. A negatividade destes valores levou ao abandono deste diagnóstico.

O estudo imunológico pedido mostrou resultados elevados de IgA anti-transglutaminase tecidular (anti-tTG), o marcador serológico mais sensível e específico da doença celíaca [15, 18] com valores de sensibilidade e especificidade de 98%[18]. O aumento deste marcador reflecte a existência de uma reacção imune, tanto inata como adaptativa, contra a transglutaminase tecidular, uma enzima envolvida no processo de degradação duodenal de um dos componentes do glúten: a glutamina [15]. Os produtos dessa degradação activam linfócitos T CD4+ específicos, presentes na lâmina própria [15]. Poucos complexos de histocompatibilidade major (MHC) 2 têm a capacidade de apresentar os resíduos de glutamina; apenas o HLA DQ2 e o HLA-DQ8 têm essa capacidade, pelo que todos os doentes celíacos possuem um destes 2, (o HLA DQ2 expresso por 90% e o DQ8 pelos restantes 5-10% dos doentes [4-6]). A activação dos linfócitos T CD4+ promove a inflamação intestinal e a atrofia das vilosidades, através de lesão directa da mucosa por acção de mediadores inflamatórios e por enzimas secretadas por fibroblastos activados, [4] assim como através da produção pelos linfócitos B de auto-anticorpos IgA e IgG anti-glúten e anti-tTG [15]. Apesar da elevada especificidade dos testes serológicos, é necessária a realização de biópsia do intestino por EDA. Para além de poder confirmar o diagnóstico, a biópsia é muito útil para o estadiamento das lesões provocadas pela doença celíaca. Essas lesões localizam-se classicamente nas 2ª e 3ª porções do duodeno, podendo nos casos mais graves atingir a mucosa gástrica ou do íleon.

Macroscopicamente, a mucosa poderá ser normal ou apresentar redução do número de pregas circulares, atrofia das vilosidades, fissuras e aspecto em mosaico ou nodular [3]. Microscopicamente, a identificação de linfócitos intra-epiteliais ao longo da vilosidade ou predominando no topo da mesma, com perda do padrão normal em decrescendo, é sugestiva de doença celíaca. No entanto, o diagnóstico histológico pode ser dificultado em virtude da distribuição focal das lesões [3].

O resultado anátomo-patológico confirmou a suspeita de doença celíaca, tendo sido iniciada de imediato dieta sem glúten [3, 7, 8, 13, 15]. Este tipo de dieta é a única terapêutica eficaz da doença celíaca não complicada. Geralmente, a melhoria sintomática ocorre dias a semanas após a suspensão da ingestão de glúten, enquanto que a recuperação da mucosa intestinal poderá levar meses a anos [15]. Os valores de anti-tTG vão também diminuindo com a interrupção da dieta com glúten [15], sendo efectivamente um bom indicador da adesão à dieta sem glúten [19].

A dieta realizada pela doente, em particular nos 6 meses anteriores à crise convulsiva, constituída por cereais e leite, tem de ser necessariamente considerada como o factor desencadeador de todo o quadro clínico. O valor de glúten que pode ser ingerido por doentes celíacos varia de indivíduo para indivíduo, dado que os seus efeitos estão dependentes da susceptibilidade individual ao glúten [20]. No entanto, foi já tentado definir qual a quantidade de glúten que pode ser ingerido por um doente celíaco sem que provoque agravamento sintomatológico ou histológico. Num estudo, verificou-se que a ingestão de 200mg por dia provocou sintomas gastrointestinais evidentes, ao fim de apenas 4 semanas [20]. Um outro estudo mostrou que a ingestão de 10 a 50mg de glúten por dia durante 3 meses provocava agravamento da atrofia das vilosidades e da hiperplasia das criptas [20]. Uma revisão realizada por Akobeng e Thomas concluiu que, apesar de não existir nenhum limite que garanta a ausência de agravamento da doença, pode-se considerar que a ingestão diária de glúten até 6mg não deverá causar alterações histológicas intestinais importante [20]. Podemos, então, verificar que a ingestão de glúten pela doente terá sido muito maior do que os valores máximos aconselhados.

O quadro inicial deste caso enquadra-se nas manifestações não clássicas de doença celíaca. Entre elas, podem considerar-se as alterações neurológicas, nomeadamente ataxia cerebelosa, neuropatia periférica e convulsões [2, 14, 15, 21]. Vários trabalhos têm comprovado a associação entre epilepsia e doença celíaca [11, 14, 22]. A semiologia da convulsão assume grande variabilidade, desde síndromes benignos até epilepsia intratável [11].

Contudo, o mecanismo patofisiológico permanece obscuro [23]. Das várias hipóteses [24] explicativas, a que justificará este caso é o desenvolvimento pela doença celíaca de um estado de inflamação sistémica ou atingimento imune do sistema nervoso central. A detecção de auto-anticorpos anti-tTG em diversos órgãos extra-intestinais em doentes com doença celíaca suporta o facto desta patologia ser cada vez mais considerada como uma doença sistémica com atingimento de diversos órgãos [25, 26], sendo que o intestino é o mais precocemente afectado. No trabalho de Hadjivassiliou foram detectados auto-anticorpos anti-tTG na parede muscular dos vasos sanguíneos cerebrais e no parênquima circundante, assim como a presença de linfócitos, sugerindo a existência de inflamação originada nos vasos sanguíneos [25, 27]. O mesmo autor considera que a presença desses anticorpos leva a que a barreira hemato-encefálica perca parte da sua capacidade de separação entre SNC e sangue [25]. Em condições fisiológicas, esta barreira controla eficazmente a entrada no SNC de células sanguíneas e moléculas existentes no soro. Contudo, a inflamação cerebral afecta a permeabilidade da BHE, tanto directamente, através da activação de metaloproteinases ou ruptura das *tight-junctions*, mediadas por citocinas, quanto indirectamente, pela promoção da migração de células inflamatórias [28]. O aumento da permeabilidade causa extravasamento de albumina, que promove a excitabilidade nos neurónios circundantes através do comprometimento das trocas iónicas celulares e a sua capacidade de reabsorverem o glutamato [28], assim como causa edema cerebral [29]. A própria albumina promove a transcrição nos astrócitos de genes pró-inflamatórios, aumentando a disfunção destes e a inflamação cerebral [17]. De facto, verificou-se em modelos animais e humanos que a disrupção da BHE, causada por processos inflamatórios, gera crises convulsivas agudas [29].

A severidade da sintomatologia neurológica levou a que fosse necessária sedação da doente para protecção cerebral assim como a administração de corticoterapia em altas doses. Têm sido descritos benefícios importantes do uso desta terapêutica em situação de crise convulsiva aguda, nomeadamente através da diminuição da inflamação consequente à própria crise [30].

O elevado valor de Factor Reumatóide verificado é justificado pelo facto de ser sintetizado no intestino delgado na doença celíaca, provavelmente associado à produção de IgA [31].

A anemia microcítica hipocrómica apresentada pela doente poderá também ser considerada como tendo sido causada pela doença celíaca. A anemia está descrita como sendo a manifestação extra-intestinal de doença celíaca mais comum, em

particular a causada por deficiência de ferro: num estudo, 46% dos doentes com doença celíaca subclínica apresentavam anemia ferropénica [12]. Num outro estudo, 2,8% dos indivíduos com anemia apresentavam concomitantemente doença celíaca oculta [24]. Existem vários mecanismos patofisiológicos que podem explicar esta associação. A causa mais óbvia é a diminuição da capacidade de absorção de ferro e de outros nutrientes, como o ácido fólico, dado que as vilosidades intestinais são um importante local de absorção desses nutrientes [12]. Poderá também ser causada por aumento de perdas hemáticas, tendo já sido descrito que em aproximadamente metade dos doentes com doença celíaca existem perdas hemáticas gastrointestinais ocultas, estando o volume da perda relacionada com a severidade da atrofia intestinal [12]. Por último, a anemia poderá ser considerada consequência da existência de um quadro inflamatório intestinal local [12]. Assim, a presença de anemia ferropénica recorrente deverá ser indicação para o despiste de doença celíaca, dada a elevada prevalência nesta patologia de anemia ferropénica [32], especialmente em mulheres anémicas em idade fértil [33]. Não foram detectadas na nossa doente fontes hemorrágicas digestivas ou outras que pudessem explicar a anemia, pelo que a condição anémica deverá ser atribuída à menor absorção intestinal de ferro. A normalização dos valores do hemograma foi conseguida através de transfusão sanguínea, dado que uma das características da anemia secundária à doença celíaca é ser refractária à suplementação oral de ferro [12].

O único sinal “clássico” de doença celíaca apresentado pela doente foi um baixo desenvolvimento estato-ponderal, nomeadamente baixa estatura. Nos últimos anos tem aumentado o número de publicações relacionando este sinal com a doença celíaca, mesmo como manifestação única, na ausência de sintomas gastrointestinais. O diagnóstico de doença celíaca nessas situações está dependente de um elevado grau de suspeição por parte do clínico [34]. Os números de estudos que relacionam baixa estatura e doença celíaca não são homogéneos, variando entre 2,8% [34] e 20% [35], consoante as populações-alvo estudadas. No entanto, estes valores enfatizam a necessidade de considerar a presença de doença celíaca em crianças com baixa estatura, especialmente quando os valores estão abaixo do percentil 5 para sexo e idade [34].

CONCLUSÃO

Após análise rigorosa do caso, torna-se claro que a patologia que afecta a doente é a doença celíaca, dado que os sintomas apresentados têm sido descritos como sendo manifestações não-clássicas da doença celíaca. A evolução da doença de forma “oculta” originou um quadro auto-imune grave, que culminou numa crise convulsiva, resultando num período de internamento prolongado e com elevada morbilidade para a doente.

O diagnóstico precoce de doença celíaca é fundamental para que as suas complicações graves sejam evitadas. Para tal, é decisivo um elevado grau de suspeição por parte do clínico, nomeadamente perante indivíduos com baixa estatura ou anemia ferropénica recorrente, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais.

Apesar de não estar definida uma quantidade de glúten que possa ser ingerida por indivíduos geneticamente susceptíveis sem causar alterações sintomatológicas ou histológicas, só uma dieta livre de glúten assegura que não haja progressão patológica da doença. Caso assim não seja, entre as consequências mais graves do quadro auto-imune estão as neurológicas, nomeadamente as crises convulsivas. O mecanismo fisiopatológico que desencadeia as crises continua sem estar totalmente esclarecido, mas a deposição de anticorpos anti-tTG na paredes dos vasos sanguíneos cerebrais, a inflamação cerebral e a disfunção da barreira hemato-encefálica terão aí um papel central.

O diagnóstico atempado da doença celíaca permite a prevenção de todas as consequências de uma exposição prolongada ao glúten, tanto gastrointestinais como extraintestinais. É por isso importante alertar a comunidade médica para esta patologia e para os seus modos de apresentação, nomeadamente os que causam maior morbilidade ao doente, como a epilepsia.

BIBLIOGRAFIA

Trabalhos referenciados

1. Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J.L., Loscalzo, J., *Harrison's principles of internal medicine*. 17 ed 2008, New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
2. Emami, M.H., et al., *How frequent is celiac disease among epileptic patients?* Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD, 2008. 17(4): p. 379-82.
3. Rito Nobre, S., Silva, T., Pina Cabral, J. E., *Doença Celíaca Revisitada*. J Port Gastroenterol, 2007. 14.
4. Woodward, J., *Coeliac Disease*. Medicine, 2007. 35(4).
5. Woodward, J., *Coeliac Disease*. Medicine, 2010. 39(3).
6. Schuppan, D., *Current concepts of celiac disease pathogenesis*. Gastroenterology, 2000. 119(1): p. 234-42.
7. Rodrigo, L., *Celiac disease*. World journal of gastroenterology : WJG, 2006. 12(41): p. 6585-93.
8. Green, P.H. and B. Jabri, *Coeliac disease*. Lancet, 2003. 362(9381): p. 383-91.
9. Guandalini, S. *Pediatric Celiac Disease*. 2011 [cited 2011; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/932104-overview>.
10. Mustalahti, K., *Unusual manifestations of celiac disease*. Indian journal of pediatrics, 2006. 73(8): p. 711-6.
11. Licchetta, L., et al., *Epilepsy in coeliac disease: not just a matter of calcifications*. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 2011.
12. Hershko, C. and J. Patz, *Ironing out the mechanism of anemia in celiac disease*. Haematologica, 2008. 93(12): p. 1761-5.
13. Ludvigsson, J.F. and P.H. Green, *Clinical management of coeliac disease*. Journal of internal medicine, 2011. 269(6): p. 560-71.
14. Bushara, K.O., *Neurologic presentation of celiac disease*. Gastroenterology, 2005. 128(4 Suppl 1): p. S92-7.
15. Briani, C., D. Samaroo, and A. Alaedini, *Celiac disease: from gluten to autoimmunity*. Autoimmunity reviews, 2008. 7(8): p. 644-50.
16. Pengiran Tengah, D.S., A.J. Wills, and G.K. Holmes, *Neurological complications of coeliac disease*. Postgraduate medical journal, 2002. 78(921): p. 393-8.
17. Solinas, C. and F.J. Vajda, *Neurological complications of porphyria*. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia, 2008. 15(3): p. 263-8.
18. Leffler, D.A. and D. Schuppan, *Update on serologic testing in celiac disease*. The American journal of gastroenterology, 2010. 105(12): p. 2520-4.
19. Nachman, F., et al., *Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2011. 23(6): p. 473-80.
20. Akobeng, A.K. and A.G. Thomas, *Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2008. 27(11): p. 1044-52.
21. Siqueira Neto, J.I., et al., *Neurological manifestations of celiac disease*. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2004. 62(4): p. 969-72.
22. Pengiran Tengah, D.S., G.K. Holmes, and A.J. Wills, *The prevalence of epilepsy in patients with celiac disease*. Epilepsia, 2004. 45(10): p. 1291-3.
23. Chin, R.L., et al., *Celiac neuropathy*. Neurology, 2003. 60(10): p. 1581-5.

24. Karnam, U.S., L.R. Felder, and J.B. Raskin, *Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study*. Southern medical journal, 2004. 97(1): p. 30-4.
25. Hadjivassiliou, M., et al., *Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia*. Neurology, 2006. 66(3): p. 373-7.
26. Sollid, L.M. and B. Jabri, *Is celiac disease an autoimmune disorder?* Current opinion in immunology, 2005. 17(6): p. 595-600.
27. Caja, S., et al., *Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics*. Cellular & molecular immunology, 2011. 8(2): p. 103-9.
28. Vezzani, A., et al., *The role of inflammation in epilepsy*. Nature reviews. Neurology, 2011. 7(1): p. 31-40.
29. Specchio, N., et al., *Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis*. Brain & development, 2010. 32(1): p. 51-6.
30. Ozkara, C. and F. Vigeveno, *Immuno- and antiinflammatory therapies in epileptic disorders*. Epilepsia, 2011. 52 Suppl 3: p. 45-51.
31. Hallgren, J., et al., *Increased mucosal synthesis of rheumatoid factor (RF) in coeliac disease*. Clinical and experimental immunology, 1996. 103(1): p. 94-8.
32. Kalayci, A.G., et al., *The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia*. Acta paediatrica, 2005. 94(6): p. 678-81.
33. Unsworth, D.J., R.J. Lock, and R.F. Harvey, *Improving the diagnosis of coeliac disease in anaemic women*. British journal of haematology, 2000. 111(3): p. 898-901.
34. Dehghani, S.M. and A.A. Asadi-Pooya, *Celiac disease in children with short stature*. Indian journal of pediatrics, 2008. 75(2): p. 131-3.
35. Ahmad, F., et al., *Screening children with severe short stature for celiac disease using tissue transglutaminase*. Indian journal of pediatrics, 2010. 77(4): p. 387-90.