



**Manifestação de Doença Celíaca no adulto e associação
com Dermatite Herpetiforme**

**Manifestation of Celiac Disease in adult and association
with Dermatitis Herpetiformis**

Sónia Alexandra Santos Taboada

Orientado por: Doutor Daniel Carvalho Braga

Supervisionado por: Professora Doutora Flora Correia e Mestre Cristina Arteiro

Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João, E.P.E.

Monografia

Porto, 2010

Dedicatória

Gostaria de dedicar este meu trabalho a quem mais contribuiu para que ele fosse passível de ser realizado, os meus pais! Foram eles que permitiram que eu pudesse chegar até esta etapa da minha vida e é a eles que agradeço por tudo aquilo que sou e que obtive até hoje!

O percurso desde 2006 foi muito exigente, trabalhoso, mas também muito estimulante, aliciante e recompensador. Com o apoio incondicional dos meus pais, este percurso foi o concretizar de uma ambição, de um desejo. Muito obrigada por tudo!!!

Agradecimentos

Em primeiro lugar queria agradecer à professora Flora Correia, que para além de ter acompanhado diariamente o meu estágio, também teve um papel fundamental na realização deste trabalho. Obrigada por toda a ajuda e apoio manifestados ao longo deste período! De igual modo agradeço todo o auxílio e colaboração do Doutor Daniel Carvalho Braga, tendo-se manifestado sempre disponível e pronto a ajudar. A professora Cristina Arteiro teve também um papel na realização deste trabalho, o seu apoio esteve sempre presente em todo o meu estágio académico!

Deixo um agradecimento ao Doutor Jorge Amil Dias pelas ferramentas de apoio e orientação fornecidas para a realização deste trabalho!

Queria deixar aqui também um agradecimento muito especial à Patrícia, que se demonstrou sempre muito prestável, uma boa companheira e amiga! Obrigada pelo teu contributo!

Não podia deixar de agradecer ao Tony que esteve sempre ao meu lado nesta fase tão importante, e ainda às minhas amigas de sempre, a Andreia, a Filipa, a Leila, e às amigas da faculdade que ficaram para sempre, a Daniela, a Tânia e a Tété! Um grande obrigada a todos vós, pois sem todos nada seria possível, pelo menos não da mesma forma!

Índice

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
Lista de Abreviaturas.....	iv
Resumo	vi
Palavras-Chave	vii
Abstract	vii
Keywords.....	viii
1. Introdução.....	1
2. Epidemiologia da DC e da DH.....	3
3. Patogénese da DC e da DH	5
3.1. Factores genéticos	5
3.2. Factores imunológicos.....	8
3.3. Factores ambientais	11
4. Diagnóstico da DC	13
4.1.Diagnóstico da DH	18
5. Manifestações clínicas e doenças / condições associadas com DC	19
5.1.Manifestações clínicas e doenças / condições associadas com DH	24
6. Tratamento da DC e da DH	25
7. Complicações da DC e da DH	29
8. Toxicidade do glúten.....	30
9. Análise crítica e conclusões.....	32
Referências Bibliográficas	34
Índice de Anexos.....	40

Lista de Abreviaturas

DC – Doença Celíaca;

DCA – Doença Celíaca no Adulto;

DH – Dermatite Herpetiforme;

DM – Diabetes Mellitus;

IMC – Índice de Massa Corporal;

MHC – Complexo Major de Histocompatibilidade;

HLA – Antígeno Leucocitário Humano;

GI – Gastro-Intestinal;

IL – Interleucina (s);

tTG – Transglutaminase tecidular;

tTGA – Anti-Transglutaminase tecidular;

eTG – Transglutaminase epidermal;

eTGA – Anti-Transglutaminase epidermal;

PDG – Péptidos Desaminados de Gliadina;

DP-AGA – Anti-Péptidos Desaminados de Gliadina;

EMA – Anti-Endomísio;

AGA – Anti-Gliadina;

Ig – Imunoglobulina

DLG – Dieta Livre de Glúten;

ELISA – *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*;

IFD – Imunofluorescência Directa;

ESPGAN - *European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*;

NASPGHAN - *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*;

WGO – *World Gastroenterology Organisation*;

DCR – Doença Celíaca Refractária;

ppm – partes por milhão.

Resumo

A Doença Celíaca (DC) é uma doença inflamatória crónica de carácter auto-imune, caracterizada por uma intolerância permanente ao glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis. Esta doença foi tradicionalmente considerada uma doença rara e da infância, mas hoje em dia a maioria dos doentes são diagnosticados na fase adulta, incluindo os idosos. Com um aumento da sua prevalência ao longo do tempo, a DC afecta neste momento entre 0,5-1% da população adulta de todo o mundo.

A apresentação clínica da DC no adulto (DCA) caracteriza-se mais frequentemente pela presença de várias manifestações clínicas extra-intestinais como a Dermatite Herpetiforme (DH), podendo por isso existir um atraso do diagnóstico. A DH afecta entre 15 a 25% dos doentes com DC, sendo mais frequente na terceira década de vida. A apresentação clínica desta doença caracteriza-se pela existência de erupções cutâneas.

A etiologia de ambas as doenças é multifactorial, com uma forte interacção entre factores genéticos, imunológicos e ambientais. Existe uma forte associação genética da DC e da DH com HLA-DQ2. Na DC e também na DH ocorre uma inflamação da mucosa e da submucosa do intestino delgado com activação de linfócitos T e B e consequente produção de vários auto-anticorpos. Assim são induzidos danos na mucosa intestinal, com atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas de Lieberkühn. Consequentemente, o indivíduo tem a capacidade de absorção de nutrientes prejudicada e várias carências nutricionais podem ocorrer. Na DH concomitantemente ocorrem características lesões cutâneas como consequência de uma resposta inflamatória.

O diagnóstico de DCA baseia-se na avaliação clínica, laboratorial (marcadores serológicos) e histológica (biopsia). Na DH o diagnóstico baseia-se também numa avaliação imunológica.

A Dieta Livre de Glúten (DLG) durante toda a vida é o tratamento de eleição para a DC e para a DH. O cumprimento da DLG é essencial para impedir várias complicações destas doenças, tais como o linfoma intestinal. Várias novas estratégias terapêuticas têm sido desenvolvidas, permanecendo ainda em estudo.

Palavras-Chave

Doença Celíaca; Glúten; Manifestações extra-intestinais; Dermatite Herpetiforme; Dieta Livre de Glúten; Linfoma.

Abstract

Celiac Disease (CD) is a chronic inflammatory disease of auto-immune nature, characterized by a permanent intolerance to gluten in genetically susceptible individuals. This disease was traditionally considered a rare disease in childhood, but nowadays most patients are diagnosed in adulthood, including the elderly. With an increase in its prevalence over time, CD currently affects between 0,5-1% of the adult population worldwide.

The clinical presentation of CD in adults (CDA) is characterized most often by the presence of various extra-intestinal clinical manifestations such as dermatitis herpetiformis (DH), which may delay the diagnosis. DH affects between 15-25% of patients with CD, and is more frequent in the third decade of life. Its clinical presentation is characterized by the presence of skin eruptions.

The etiology of both diseases is multifactorial, with a strong interaction between genetic, immunological and environmental factors. There is a strong

genetic association of CD and DH with HLA-DQ2. In DC and also in the DH an inflammation occurs of the mucosa and submucosa as well as of the small intestine with activation of T and B lymphocytes and subsequent production of various autoantibodies. Thus damage is induced in the intestinal mucosa with villous atrophy, and crypt hyperplasia of Lieberkühn. Consequently, the individual's ability to absorb nutrients may become diminished and several nutritional deficiencies may arise. Characteristics occur concomitantly in HD skin lesions as a result of an inflammatory response.

The diagnosis of ACD is based on clinical, laboratory (serological markers) and histological (biopsy) evaluation. In DH the diagnosis is also based on immunological evaluation.

The Gluten Free Diet (GFD) throughout life is the chosen treatment for CD and for DH. Compliance with the DLG is essential to prevent various complications of these diseases, such as intestinal lymphoma. Several new and still under study therapeutic strategies have been developed.

Keywords

Celiac Disease; Gluten; Extra-intestinal manifestations; Dermatitis Herpetiformis; Gluten-Free Diet; Lymphoma.

1. Introdução

O cultivo de grãos de cereais, especialmente trigo e cevada, foi desenvolvido no período Neolítico, particularmente no “Crescente Fértil” do Médio Oriente. Com o desenvolvimento da culinária, a agricultura centrou-se no cultivo do trigo, tornando-se este cereal no principal suporte da alimentação da população em milénios sucessivos. Assim surgiu a possibilidade de desenvolvimento de doenças relacionadas com a alimentação, incluindo a Doença Celíaca (DC). O primeiro relato de DC, foi feito por um médico, *Aretaeus the Cappadocian*, no 2º século AC (Antes de Cristo). A primeira descrição de DC foi dada por *Samuel Gee*, em 1888. Ele sugeriu que o tratamento alimentar podia ser benéfico⁽¹⁻²⁾.

A DC, conhecida também como sprue celíaco, sprue não tropical, ou enteropatia sensível ao glúten, é uma doença inflamatória crónica de carácter auto-imune. É caracterizada por uma intolerância permanente ao glúten, presente principalmente em cereais como o trigo, centeio, cevada, e possivelmente a aveia, em indivíduos geneticamente susceptíveis⁽³⁾. Estes cereais fazem frequentemente parte da alimentação ocidental⁽⁴⁾.

Tradicionalmente a DC tem sido associada a sintomas Gastro-Intestinais (GI) de má absorção, no entanto indivíduos com DC manifestada em idade adulta (DC no adulto - DCA) raramente apresentam sintomas sugestivos de má absorção, tais como baixo Índice de Massa Corporal (IMC). Muito mais frequentemente estes apresentam sintomas GI inespecíficos ou subtis, como a dor abdominal não específica, ou manifestações clínicas extra-intestinais⁽³⁾.

Uma das principais manifestações clínicas extra-intestinais, ou doenças associadas à DC no adulto (DCA) é a Dermatite Herpetiforme (DH). Os indivíduos

com DH têm DC e a DH afecta entre 15 a 24% dos indivíduos com DC⁽⁵⁻⁶⁾. Esta doença inflamatória apresenta-se principalmente na terceira década de vida, entre os 20 e os 40 anos de idade, sendo portanto mais característica da idade adulta, apesar de poder aparecer em qualquer idade⁽⁷⁾. Em 10% dos casos a DH tem o seu início após os 60 anos⁽⁸⁾. Tal como a DC, é uma doença com carácter crónico, auto-imune e com recidivas⁽⁹⁾.

Segundo o modelo clássico do “icebergue” da distribuição da DC, a ponta do “icebergue”, que agrupa o menor número de casos, diz respeito à DC típica, seguida da atípica, da latente e na base, encontram-se em maior número os indivíduos saudáveis⁽³⁾.

A apresentação clínica GI da DC é agora amplamente descrita como forma típica (clássica, sintomática ou activa). No entanto, uma proporção substancial de pacientes não têm sintomas GI, ou estes encontram-se menos acentuados, mas apresentam manifestações extra-intestinais e / ou certas condições ou doenças associadas. Esta forma de apresentação da doença é chamada de atípica ou silenciosa pela inexistência ou existência pouco acentuada de sintomas GI, presença de auto-anticorpos específicos, lesões histológicas típicas e genótipo específico Antígeno Leucocitário Humano-DQ (HLA-DQ)⁽³⁾. Existe ainda a forma latente da DC, que diz respeito a indivíduos geneticamente susceptíveis com potencial de desenvolver a doença, mas sem sintomatologia⁽¹⁰⁾.

Esta doença inflamatória é comum nos dias de hoje e é reconhecida como um distúrbio complexo que afecta múltiplos órgãos, podendo surgir em qualquer idade, tornando-se num problema de saúde pública mundial⁽¹¹⁻¹²⁾. Factores como o aumento da suspeita clínica com base na percepção de que muitos doentes não apresentam sintomas GI, o desenvolvimento de novos testes serológicos e

avanços na endoscopia, têm permitido uma maior facilidade de diagnóstico e contribuído para o aumento da sua prevalência^(3, 10).

Contudo, esta doença continua a ser frequentemente não diagnosticada. Em média no adulto a DC é diagnosticada 10 anos após os primeiros sintomas⁽¹³⁾. Pode haver um atraso do diagnóstico porque a manifestação de DC nesta faixa etária caracteriza-se sobretudo por sintomas não relacionados com o sistema GI, sendo pouco comuns sintomas característicos da DC clássica. Podendo assim existir uma falha na compreensão dos sintomas mais subtis⁽⁸⁾.

2. Epidemiologia da DC e da DH

A DC atinge neste momento cerca de 1% da população em geral⁽¹⁴⁾. Um estudo do *World Journal of Gastroenterology* revela mesmo uma prevalência média de 1% a 2% na população em geral, sendo claramente subestimada e subdiagnosticada em todo o mundo⁽¹⁵⁾.

Até à década passada, a DC foi considerada uma doença rara, mas hoje ela é conhecida por ser universalmente distribuída e envolver todas as raças, sendo uma das mais conhecidas doenças genéticas⁽¹⁵⁾. Vários estudos têm demonstrado um aumento substancial da sua prevalência ao longo do tempo⁽¹⁴⁾, deixando assim de ser considerada uma doença rara⁽⁵⁾.

Tradicionalmente a DC foi considerada uma doença da infância, mas sabe-se que hoje em dia a maioria dos doentes são diagnosticados na fase adulta em qualquer idade, incluindo os idosos⁽¹⁴⁾. Considera-se que a DC afecta entre 0,5-1% da população adulta de todo o mundo⁽³⁾. Um estudo efectuado numa amostra da população do Reino Unido a média de idade do diagnóstico de DC foi de 44 anos⁽¹⁶⁾. A sua detecção especificamente na população idosa tem aumentado nos

últimos anos^(14, 17). Estudos revelam que até 20% das pessoas diagnosticadas com DC têm mais de 60 anos⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ e entre 2% a 10% são diagnosticados a partir dos 70 anos^(8, 20-21).

Pode considerar-se que a distribuição mundial de DC é bastante homogénea, apesar de ter uma diferente distribuição em algumas áreas geográficas⁽¹⁵⁾. A Finlândia tem uma das taxas mais elevadas registadas, com estimativas recentes sugerindo uma prevalência de 2%, sendo praticamente uma duplicação dos valores históricos⁽²²⁾. Num estudo de coorte finlandês⁽²²⁾ realizado em adultos, os autores concluíram que este aumento não pode ser atribuído unicamente a uma melhor taxa de deteção, mas consideraram também a influência de factores ambientais. Factores como as condições socioeconómicas, (incluindo a educação) têm também sido relacionados com diferenças na prevalência de DC⁽²²⁻²³⁾.

A prevalência de DC na população Europeia varia entre 1:200 a 1:400. Um estudo irlandês revela mesmo que a DC é predominantemente uma doença dos europeus e dos locais em que os europeus têm migrado⁽⁸⁾. Relativamente à prevalência de DC em Portugal, um estudo realizado numa população portuguesa de adolescentes revela uma prevalência de 1:134⁽²⁴⁾. Dados mais antigos de incidência são revelados no estudo de Paulo Ramalho *et al*, publicado em 1990 e citado por Henedina Antunes *et al*⁽²⁴⁾ que encontraram uma incidência de DC de 1:3648. Esta foi obtida através do número de casos diagnosticados por gastroenterologistas pediátricos portugueses. Não existem dados publicados de prevalência, nem de incidência de DC em adultos, em Portugal.

A DC tem uma maior prevalência no sexo feminino (razão 2:1)⁽²⁵⁾ e na raça caucasiana⁽¹⁵⁾.

A prevalência de DH é cerca de 1,2 por 100.000 indivíduos⁽¹⁰⁾, é portanto uma doença considerada rara⁽²⁶⁾. A DC é mais comum que a DH na razão de 5:1⁽²⁶⁾. Tal como a DC, tem uma maior prevalência na raça caucasiana, mas ao contrário da DC, a DH afecta mais os homens, na razão de 2:1^(7, 25).

3. Patogénese da DC e da DH

A DC e a DH têm uma etiologia multifactorial. A sua manifestação está associada à interacção entre factores genéticos, imunológicos e ambientais.

Um indivíduo susceptível à DC ou à DH (com alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8) ao ingerir glúten contido em cereais como o trigo, centeio, cevada e possivelmente a aveia (rico em resíduos de aminoácidos prolina e glutamina), vai provocar a presença de uma quantidade marcada de péptidos mal digeridos no lúmen intestinal devido à resistência que estes apresentam à digestão. Estes péptidos vão despertar uma resposta inflamatória com a libertação de vários mediadores inflamatórios, activação de linfócitos T e B e consequente produção de vários auto-anticorpos. Assim são induzidos danos na mucosa intestinal, com atrofia das vilosidades e hiperplasia compensatória das criptas de Lieberkühn. Na DH concomitantemente ocorrem características lesões cutâneas^(10, 27-28).

3.1. Factores genéticos

A genética apresenta claramente um papel importante nestas doenças. Considera-se a DC uma doença poligénica que envolve genes do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) e genes não pertencentes ao MHC⁽⁸⁾.

A presença dos alelos DQ2 e DQ8 do HLA, pertencentes à classe II do MHC (MHC-II), do cromossoma 6 está associada à susceptibilidade de um indivíduo desenvolver DC⁽²⁷⁾. A presença destes alelos também tem sido igualmente associada à DH⁽⁹⁾. Há décadas que vários estudos apontam os genes HLA como principal factor de risco genético para a DC, assim como alguns estudos também recentes continuam a indicar este, como o principal factor genético^(8, 14, 27). No entanto avanços igualmente recentes na compreensão da patogénese desta doença revelam que os genes HLA podem explicar apenas cerca de 40% do risco hereditário de DC, sendo dada maior importância aos genes não HLA na susceptibilidade de um indivíduo poder vir a desenvolvê-la^(23, 29). Uma outra publicação revela um contributo de 35% dos genes HLA na genética da DC⁽³⁰⁾.

Relativamente aos genes HLA, sabe-se que a presença de alelos específicos do locus HLA-DQ parece ser necessária, embora não suficiente, para a expressão fenotípica da doença em praticamente todos os indivíduos, com poucas excepções⁽²⁷⁾. Uma frequência significativa de indivíduos com DC (5%-10%), são DQ2 e DQ8 negativos⁽¹⁵⁾, tal como na DH⁽³¹⁾. A prova de que existe uma forte predisposição hereditária para a susceptibilidade à DC vem de estudos com gémeos e estudos de prevalência em familiares de indivíduos afectados^(11, 27). Com base em observações clínicas, foi verificada uma prevalência de cerca de 10% de DC em familiares de primeiro grau⁽³²⁾ e uma concordância entre 70-75% em gémeos monozigóticos⁽³³⁾. À semelhança da DC cerca de 10% dos doentes com DH têm familiares de primeiro grau afectados por DH⁽³⁴⁾. É assim inequívoca a forte associação da DC e da DH com a genética, nomeadamente com os genes HLA e os alelos DQ^(9, 11).

O alelo DQ2 encontra-se mais presente do que o alelo DQ8 em doentes celíacos e com DH. Sabe-se que o alelo HLA-DQ2 se encontra presente em cerca de 95% destes doentes^(27, 35).

A existência dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 é superior nos indivíduos de raça caucasiana⁽²⁷⁾, daí se compreenda que a DC e a DH sejam mais frequentes nesta raça. Alguns estudos sugerem ainda uma maior prevalência de DC no sexo feminino (razão 2:1) devido a uma existência dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 superior à do sexo masculino⁽²³⁾.

Relativamente aos genes não HLA, alguns genes têm sido recentemente atribuídos e implicados na susceptibilidade à DC, nomeadamente o *MAGI2*, *PARD3* e o *MYO9B*. Estes têm sido associados também à colite ulcerosa⁽³⁶⁾.

Sendo a DC uma doença mediada por linfócitos T, têm sido também apontados vários genes não-HLA envolvidos na função dos linfócitos, incluindo o *PTPN22* e o *TIA4*⁽³⁷⁾. Genes que controlam respostas imunes, como *CCR3*, *RGS1*, *TAGAP*, *CTLA4* e *SH2B3*, têm sido associados à Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 e à DC^(14, 23).

Portanto, os factores genéticos não-HLA estão a ser cada vez mais reconhecidos como importantes e, possivelmente, até mesmo como os factores de risco mais importantes e vitais para o desenvolvimento da DC familiar⁽³⁸⁾. Até ao momento foram identificados vários genes candidatos, contudo, a possível susceptibilidade destes genes e os possíveis mecanismos pelos quais eles podem contribuir para a doença ainda necessitam de ser melhor esclarecidos, pelo que serão necessários mais estudos nesta área⁽³⁰⁾.

3.2. Factores imunológicos

Em condições normais o sistema imune tolera bem todas as proteínas introduzidas no sistema GI pela alimentação. Quando existe perda de tolerância a algumas proteínas pelo sistema imune, poderá desencadear-se uma doença auto-imune, como a DC⁽³⁹⁾. Vários factores imunológicos têm sido descritos e associados com a DC e com a DH com base na presença de antígenos considerados estranhos.

Na superfície de células apresentadoras de antígenos (ex: macrófagos, células dendríticas) são expressas moléculas HLA do MHC classe II, assim como ICAM-1 e CD25⁺ para que possam apresentar antígenos estranhos (ex: péptidos) encontrados no meio extracelular a linfócitos T. Estas células reconhecem os antígenos que se ligam aos alelos DQ2 ou DQ8. Os antígenos que se ligam a DQ2 ou DQ8, no caso da DC e da DH são péptidos ricos em glutamina e prolina, que se mantêm após a digestão intestinal do glúten ingerido^(27, 40). Estes péptidos não são totalmente digeridos pois são resistentes às proteases gástricas e intestinais (pancreáticas), resultando numa quantidade pronunciada destes péptidos no lúmen intestinal⁽⁴¹⁾. Posteriormente estes péptidos atravessam a barreira epitelial intestinal para aceder à região subepitelial⁽¹⁰⁾. Especula-se que a recaptação dos péptidos derivados do glúten na mucosa intestinal é facilitada pela presença de uma infecção, aumentando a permeabilidade da mucosa⁽²⁷⁾. Na região subepitelial intestinal, os péptidos vão sofrer a acção da enzima Transglutaminase tecidual (tTG), que usa a glutamina como substrato, sendo convertida em ácido glutâmico por desaminação, originando os Péptidos Desaminados de Gliadina (PDG). Com a reacção de desaminação, os péptidos

vão adquirir uma maior afinidade de ligação com DQ2 e DQ8, contribuindo assim para a patogénese da DC^(15, 42-43).

É por conseguinte activada uma resposta imunitária inata e adaptativa (**Figura 1**). São activados principalmente linfócitos T CD4⁺ mas também CD8⁺, provocando infiltrações linfocitárias no epitélio intestinal. São também activados linfócitos B com consequente produção de anticorpos. Com a activação dos linfócitos T, são produzidas várias citocinas que mediam a resposta imunológica adaptativa, promovendo vários mecanismos inflamatórios. São libertadas várias Interleucinas (IL), entre elas, a IL-15, que activa mais linfócitos T intra-epiteliais. Outros mediadores inflamatórios são libertados na mucosa intestinal, como o interferão- γ e IL-10, 18, 21. Este processo inflamatório por sua vez leva também à libertação de enzimas na matriz, como as metaloproteínases, o que contribui ainda mais para a patogenicidade^(10, 15, 23).

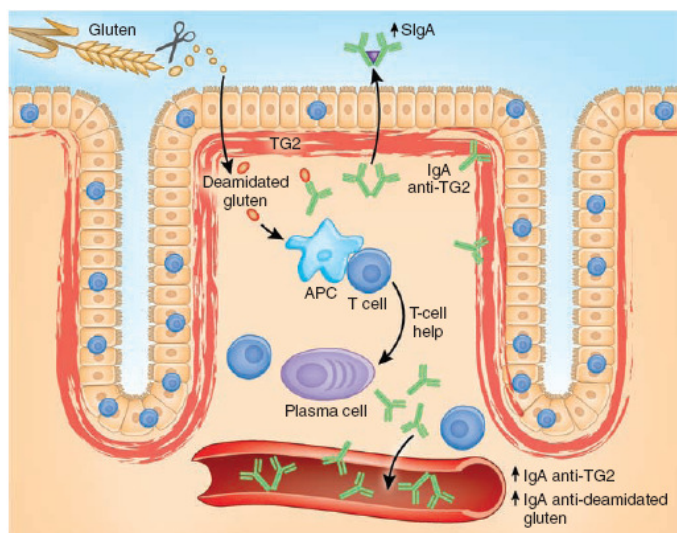


Figura 1: Resposta imunitária induzida pela ingestão de glúten. Adaptada de *Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. Mucosal Immunol. 2009; 2(1):3-7.*

Vários auto-anticorpos são produzidos pelos linfócitos B, mediante a reactividade imune a auto-antígenos específicos. Estes auto-anticorpos são

produzidos na mucosa do intestino delgado e existem em circulação⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾. Entre os anticorpos que são produzidos, encontram-se os auto-anticorpos Anti-Endomísio (EMA), Anti-tTG (tTGA)⁽³⁰⁾, sendo que a tTG funciona como um auto-antígeno para o anticorpo EMA⁽⁴⁰⁾, os anticorpos Anti-Gliadina (AGA), e ainda os anticorpos Anti-Péptidos Desaminados de Gliadina (PD-AGA)^(10, 46). As principais classes de anticorpos que estão aumentadas na DC, são a imunoglobulina A (IgA) e a imunoglobulina G (IgG)⁽⁴³⁾. Estes auto-anticorpos são considerados os principais factores imunológicos da DC.

A patogenecidade dos complexos antígeno-anticorpo relaciona-se em parte com a activação do sistema complemento⁽¹²⁾. No caso do anticorpo tTGA, a sua presença está envolvida na redução da diferenciação epitelial intestinal, assim como está também associada à Dermatite Herpetiforme (DH)⁽⁴⁷⁾. Na DH, tal como na DC, são produzidos anticorpos EMA e tTGA, sendo ainda característica a produção dos anticorpos anti-transglutaminase epidermal (eTGA) da classe IgA e sua deposição na junção dermo-epidérmica, causando danos cutâneos⁽¹⁵⁾. Estes depósitos de IgA vão activar linfócitos T e desencadear uma resposta inflamatória⁽²⁵⁾. A enzima eTG está envolvida na diferenciação dos queratinócitos, e representa um auto-antígeno alvo da DH^(15, 47-48). Esta enzima compartilha uma homologia de 64% com a tTG⁽⁴⁷⁾.

Muitos nutrientes são digeridos e absorvidos ao longo do intestino delgado, principalmente no duodeno proximal e no jejuno, tais como os macronutrientes hidratos de carbono, proteínas e lípidos, e os micronutrientes ferro, cálcio, zinco, vitaminas E, D, K, B12 e ácido fólico. O íleo distal é a área exclusiva para absorção da B12 e consegue compensar a absorção disfuncional no intestino proximal. Com uma superfície total de cerca de 200 m², a absorção de nutrientes

é realizada através de numerosas vilosidades, cobertas de microvilosidades, na mucosa e submucosa do intestino delgado⁽⁴⁹⁾. É através das microvilosidades que são secretadas enzimas necessárias para a digestão (ex: lactase, dissacarídases e peptídases). As criptas de Lieberkühn que existem entre as vilosidades garantem uma produção contínua de novas células epiteliais e enzimas^(5, 50).

Toda a resposta imune que é produzida conduz a uma inflamação crónica da mucosa e submucosa do intestino delgado, com consequente dano tecidular. O dano tecidular traduz-se entre outras possíveis alterações, na atrofia das vilosidades intestinais com consequente diminuição da superfície de absorção e enzimas necessárias à absorção, e na hiperplasia compensatória das criptas de Lieberkühn. Com a absorção diminuída, várias carências nutricionais podem ocorrer, entre elas, a deficiência de vitaminas D, E e B12, ferro, cálcio e zinco^(5, 51). A doença primeiramente afecta a porção proximal e média do intestino delgado, apesar dos segmentos mais distais poderem também estar envolvidos⁽⁵⁰⁾. As lesões podem prolongar-se até ao íleo⁽¹³⁾.

A DH, estando associada igualmente a uma inflamação intestinal, todas as alterações anteriormente descritas para a DC ocorrem também nesta doença⁽⁴⁾.

3.3. Factores ambientais

Os principais factores ambientais melhor conhecidos para a activação da DC e da DH são as proteínas (glúten) de cereais como o trigo, o centeio, a cevada e possivelmente aveia^(27, 50). Ambas as patologias apresentam sensibilidade ao glúten⁽²⁵⁾. O glúten desempenha um papel fundamental na patogénese destas doenças, por mecanismos já explicados anteriormente.

Além do glúten, outros factores ambientais têm sido apontados como possíveis desencadeantes de DC. Entre eles, foram apontados agentes virais (ex: adenovírus, rotavírus), infecções microbianas, desequilíbrios na composição microbiana intestinal ou a presença de um super-antigénio ainda não identificado, e com uma estrutura de péptido que imita, a nível molecular, a agressividade do péptido de glúten^(11, 17, 23).

Tem sido demonstrada uma maior incidência de bactérias Gram-negativas (ex: *Escherichia coli*) potencialmente pró inflamatórias na microflora duodenal. Este factor tem sido associado com a apresentação sintomática da DC⁽⁵²⁾. Usando a análise de amostras fecais, Tjellström *et al.*⁽⁵³⁾ sugeriram que os metabolitos microbianos desempenham um papel na patogénese da doença, identificando diferenças nos ácidos gordos de cadeia curta entre amostras fecais de indivíduos com DC e controlos saudáveis.

Um outro factor tem sido associado com a DC, mas como factor de protecção, que é a amamentação⁽¹¹⁾. Não é claro o papel protector da amamentação a partir de estudos primários a curto e a longo prazo. O verdadeiro impacto do aleitamento materno sobre o desenvolvimento de DC permanece controverso. Uma possibilidade é que as diferenças na microflora intestinal entre as crianças alimentadas com leite materno e fórmula, explicam a protecção conferida pela amamentação⁽¹¹⁾.

Um outro factor ambiental prende-se com a possibilidade de existir um intervalo de idade, durante a qual os seres humanos adquirem maior capacidade de desenvolver tolerância oral a introduções recentes de antigénios, neste caso, o glúten. Sendo que a introdução precoce de glúten (até 3 meses após o nascimento) ou tardia (superior a 7 meses após o nascimento) pode aumentar o

risco de DC⁽¹¹⁾. A dose de glúten também parece influenciar a manifestação de DC. São necessários mais estudos acerca desta temática⁽¹¹⁾.

4. Diagnóstico da DC

O Diagnóstico de DC no adulto (DCA) baseia-se na avaliação clínica, laboratorial (marcadores serológicos) e histológica (biopsia do intestino delgado)⁽¹⁰⁾. O diagnóstico deve ser evocado em indivíduos com sinais ou sintomas sugestivos de DC, ou com doenças associadas à DC⁽⁵⁴⁾.

Segundo os critérios revistos (1990) e mais actuais da ESPGAN - *European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*⁽⁵⁵⁾, o diagnóstico de DC inclui observações clínicas sugestivas, serologia positiva, uma avaliação histológica sugestiva da doença, seguida de resposta sintomática adequada a uma Dieta Livre de Glúten (DLG). Estes critérios foram inicialmente concebidos para crianças, mas são usados em adultos⁽⁵⁶⁾.

Desde 2005, de acordo com as recomendações da NASPGHAN - *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, o diagnóstico de DC na criança, no adolescente ou no adulto é igual⁽⁵⁴⁾.

De acordo com as *guidelines* da WGO – *World Gastroenterology Organisation*, só uma biopsia intestinal e uma serologia positiva permitem um diagnóstico definitivo de DC⁽¹³⁾.

Serologia:

Na prática clínica os marcadores serológicos podem ser utilizados como método de apoio ao diagnóstico, ou como monitorização e resposta a uma DLG⁽¹⁰⁾. No entanto existe alguma controvérsia quanto aos testes serológicos ideais para o diagnóstico e acompanhamento de DC⁽⁵⁷⁾. Os testes serológicos mais aceites são

os anticorpos EMA, os anticorpos tTGA, não sendo necessária nem recomendada a medição dos anticorpos AGA pela sua menor sensibilidade e especificidade, apesar de já terem sido usados no passado^(54, 58).

Os anticorpos EMA da classe IgA são dirigidos contra uma proteína (endomísio) do tecido conjuntivo, situada entre as miofibrilas do músculo liso do tracto Gastro-Intestinal (GI). Este é o anticorpo com maior exactidão no diagnóstico, tendo uma sensibilidade entre 97% e 100% e uma especificidade entre 98% e 99%⁽¹⁰⁾. Estes anticorpos são relativamente mais caros que os tTGA da classe IgA⁽⁵⁾. Dado que a tTG funciona como um auto-antigénio para o anticorpo EMA, a detecção deste anticorpo é feita com recurso a métodos de imunofluorescência, tendo sido cada vez mais utilizada a tTG humana recombinante como antigénio⁽⁴³⁾. Contudo, o método qualitativo de imunofluorescência indirecta usado para a sua detecção envolve uma interpretação subjectiva⁽³⁾.

Os anticorpos tTGA são dirigidos contra a enzima tTG, existindo duas classes de anticorpos, os IgA-tTGA e os IgG-tTGA, ambos com alta sensibilidade e especificidade, entre 90% e 98% e entre 95% e 99% respectivamente⁽¹⁰⁾. No entanto os IgA-tTGA são dotados de maior especificidade⁽⁴³⁾. Actualmente estes anticorpos são os mais úteis para o diagnóstico, como marcadores de lesão intestinal e de adesão à DLG⁽⁹⁻¹⁰⁾. A determinação deste anticorpo baseia-se num método imuno-enzimático quantitativo (ELISA – *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), mais fácil de executar, mais rápido, mais barato, menos dependente do observador, e portanto também mais usado do que anticorpo EMA, que exige uma avaliação de imunofluorescência indirecta^(3, 46).

Relativamente aos anticorpos AGA, existem dois tipos: os da classe IgG, que têm sensibilidade entre 75% e 85% e especificidade entre 75% e 90%, existindo uma percentagem de falsos positivos entre 30% e 50%, sendo encontrados por exemplo na doença de Crohn e em alguns indivíduos aparentemente são, pelo que a sua utilidade na prática clínica é limitada^(5, 10). Os anticorpos AGA da classe IgA têm sensibilidade entre 80% e 90%, e uma especificidade entre 85% e 95%⁽¹⁰⁾. Apesar da baixa sensibilidade e especificidade dos anticorpos AGA, estes poderão ser utilizados como indicadores de cumprimento de uma DLG⁽⁵⁾.

Alguns estudos apontam a utilidade do uso de testes serológicos para anticorpos Anti-Péptidos Desaminados de Gliadina (PD-AGA) da classe IgA, pois considera-se que estes testes possuem uma sensibilidade e especificidade idênticas às dos testes baseados na tTG⁽⁵⁹⁾. Contudo, o teste aos anticorpos DP-AGA não pode substituir o teste aos anticorpos tTGA, mas oferece uma alternativa, especialmente em pacientes seronegativos para os anticorpos tTGA⁽⁴⁶⁾. A combinação dos dois testes parece ter uma utilidade ligeiramente superior a qualquer um dos dois testes isolados, mas com um aumento do custo^(43, 57). Mais estudos parecem ser necessários para provar a utilidade dos anticorpos PD-AGA no início de desenvolvimento de DC⁽⁴⁶⁾.

Os indivíduos com DC que têm também deficiência de IgA (cerca de 2%), podem apresentar resultados baixos do anticorpo IgA-tTGA e de IgA-EMA, podendo levar a falsos positivos^(10, 54). A deficiência de IgA parece ser rara em doentes celíacos assintomáticos, é mais comum em doentes celíacos com sintomas. Portanto, de acordo com a NASPGHAN⁽⁵⁴⁾, quando os indivíduos têm sintomas suspeitos de DC, a medição quantitativa de IgA sérica pode facilitar a

interpretação quando a IgA-tTGA é baixa. Nos indivíduos com conhecida deficiência selectiva de IgA e sintomas sugestivos de DC, a medição da IgG-tTGA é também recomendada.

Histologia (Biopsia intestinal):

Relativamente ao exame histológico, é feita uma biopsia a partir da segunda porção do duodeno (descendente), ou da zona mais distal do duodeno através de uma endoscopia digestiva alta^(25, 54). De acordo com a NASPGHAN⁽⁵⁴⁾, recomenda-se que a confirmação do diagnóstico de DC deva exigir uma biopsia intestinal em todos os casos.

É correntemente utilizada a classificação de Marsh para avaliar alterações histológicas na mucosa intestinal e/ou o grau de lesão^(10, 23). São utilizados cinco diferentes graus de classificação da lesão intestinal:

- Tipo 0: estado pré-infiltrativo (normal): mucosa duodenal normal, com normal arquitectura das vilosidades.
- Tipo I: lesão infiltrativa: caracterizada por normal arquitectura das vilosidades e por um aumento de linfócitos intraepiteliais (30-40 linfócitos/ 100 células epiteliais (enterócitos).
- Tipo II: lesão hiperplásica: com características da lesão tipo I, e com hiperplasia das criptas (alongamento) e um aumento da actividade mitótica. Existe uma diminuição da razão vilosidades/criptas.
- Tipo III: lesão destrutiva: com subclassificação: com características da lesão tipo II e com atrofia parcial (IIIA), subtotal (IIIB) ou total (IIIC) das vilosidades.
- Tipo IV: lesão hipoplásica: atrofia total da mucosa (vilosidades), associada a hipoplasia das criptas. Este tipo de lesão associa-se à DC refractária (DCR).

A identificação de atrofia das vilosidades através da biópsia duodenal, é considerado o diagnóstico “padrão de ouro”^(5, 15). A biópsia tem alta especificidade, mas baixa sensibilidade, porque existem outras causas para a atrofia das vilosidades, como a doença de Crohn e situações de intolerância alimentar⁽⁵⁾. Existem ainda limitações na sua interpretação, principalmente em adultos⁽¹⁵⁾. Para estas situações é importante ter em conta o diagnóstico diferencial de DC para descartar outras doenças. Correntemente o diagnóstico diferencial para a DC inclui a doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, colite ulcerativa, sprue tropical, gastroenterite infecciosa, diarreia infecciosa ou induzida por fármacos⁽⁵⁾.

Há evidências de que a classificação de Marsh tipo 3 é característica da DC, assim como a classificação de Marsh tipo 2, mas esta última com menos evidência. O diagnóstico nestes tipos de alterações histológicas é reforçado pela presença de testes serológicos positivos para a DC. Podem existir casos em que os indivíduos apresentem serologia positiva para a DC, mas mucosa intestinal normal (Marsh tipo 0). Estes indivíduos são muitas vezes considerados com DC latente e apresentam um risco aumentado de desenvolver DC no futuro⁽⁶⁰⁾. Ocasionalmente, este resultado poderá conduzir a falsos-negativos devido a alterações desiguais da mucosa, e também porque a presença de atrofia das vilosidades da mucosa muitas vezes é mais grave no jejuno proximal, geralmente não atingido pela biópsia endoscópica⁽¹⁵⁾. Esta é uma das limitações que poderá ocorrer no diagnóstico de DC no Adulto (DCA)⁽¹⁵⁾. No caso dos testes serológicos serem negativos, outras condições para as alterações intestinais devem ser consideradas e, se excluídas, o diagnóstico de DC é reconsiderado. Nas circunstâncias em que o diagnóstico seja inconclusivo, pode ser considerada a

realização de uma segunda biópsia, ou a determinação do tipo de HLA (DQ2 e/ou DQ8), ou ainda a tentativa de tratamento com uma Dieta Livre de Glúten (DLG)⁽⁵⁴⁾.

É importante que na realização de qualquer biópsia, sejam obtidas várias amostras, isto devido às alterações irregulares que podem ocorrer no intestino⁽⁵⁴⁾. É ainda crucial que a dieta com glúten se mantenha até à serologia e à biópsia intestinal^(3, 5).

Os critérios desenvolvidos pela ESPGAN são usados em adultos, apesar da existência de limitações. Existe assim uma necessidade urgente do estabelecimento de critérios de diagnóstico adequados para adultos com DC⁽⁵⁶⁾.

4.1. Diagnóstico da DH

O diagnóstico é estabelecido clinicamente, histologicamente imunologicamente (Imunofluorescência Directa – IFD) e serologicamente (anticorpos tTGA e EMA da classe IgA)⁽⁹⁾.

As características clínicas consistem no envolvimento de superfícies extensas com erupções cutâneas papulo-vesiculares pruríticas⁽³¹⁾.

O aparecimento de depósitos de IgA na junção dermo-epidérmica através da IFD é considerado o diagnóstico “padrão de ouro” da DH^(9, 61).

As características histológicas típicas das lesões da pele são o aparecimento de bolhas ou vesículas na junção dermo-epidérmica e a acumulação de neutrófilos e também eosinófilos nas zonas papilares através de uma biópsia. No caso do resultado da biópsia ser negativo, devem ser considerados cortes em série numa segunda biópsia realizada na pele⁽⁶¹⁾. Nas situações em que a IFD é positiva, não é necessária uma biópsia histológica⁽³¹⁾.

Relativamente à serologia, são medidos os anticorpos tTGA e EMA da classe IgA. Ambos os anticorpos, encontram-se em circulação na DH e DC, sendo medidos nas duas doenças com os mesmos métodos para a obtenção do diagnóstico⁽⁶²⁾. Estes anticorpos estão geralmente ausentes em doentes com DLG e portanto representam um marcador do cumprimento da dieta em doentes com DC e DH^(9, 62).

Recentemente foi demonstrado que os testes aos anticorpos DP-AGA podem ser considerados como as mais confiáveis ferramentas serológicas para identificar a sensibilidade ao glúten em doentes com DH⁽⁶³⁾. No entanto mais estudos são necessários para confirmar estes achados⁽⁹⁾.

Embora desnecessário para o diagnóstico da DH, outros exames como a biopsia do intestino delgado, testes de HLA, exame para doenças auto-imunes e condições associadas e ainda avaliação da má absorção podem ser realizados para se ter uma avaliação mais precisa e global do doente⁽⁹⁾. A biopsia intestinal na DH mostra alterações idênticas às da DC, mas predominam lesões mais leves e com diferente distribuição, como a existência de um padrão infiltrativo subtil com atrofia parcial ou sem atrofia das vilosidades^(15, 25). Sabe-se que pelo menos 80% dos indivíduos com DH apresentam algum grau de alterações histológicas no intestino delgado⁽³¹⁾.

5. Manifestações clínicas e doenças / condições associadas com DC

A apresentação clínica de DC é amplamente variável e depende entre outros factores, da idade, da sensibilidade ao glúten e da quantidade de glúten ingerido da dieta⁽⁶⁴⁾.

Apresentação clássica, típica ou sintomática:

Aparece essencialmente na infância depois da introdução dos cereais na alimentação⁽¹⁰⁾. Esta forma de apresentação caracteriza-se essencialmente por sintomas GI como diarreia (esteatorreia), ou obstipação (podendo existir alternância destes dois sintomas), vómitos, distensão abdominal, anorexia e ainda por perda de peso, edema, palidez, letargia e irritabilidade⁽⁵⁴⁾. A diarreia aparece em menos de 50% dos doentes, comparando com 100% dos casos de apresentação da década de 60⁽¹⁰⁾. A diarreia não é um sintoma muito característico de DCA, e cerca de 50% dos indivíduos apresentam obstipação⁽¹⁵⁾. O baixo peso faz parte dos sintomas típicos de DC, contudo é actualmente pouco comum, sendo que pelo menos 30% dos doentes têm excesso de peso ou obesidade no diagnóstico^(10, 15). Os adultos por vezes podem apresentar distúrbios de refluxo GI⁽⁵⁾.

Apresentação atípica:

Os sintomas GI podem estar completamente ausentes, ou menos acentuados e mascarados por manifestações extra-intestinais (doenças/condições associadas com a DC)^(10, 15) **(Tabela1)**. Esta forma de apresentação é a mais comum na DC no adulto (DCA)⁽⁸⁾. Entre as várias manifestações:

- Anemia ferropriva (por défice de Ferro): e resistente à suplementação oral com Ferro, é a causa mais comum de anemia nos indivíduos com DC, podendo até ser a única manifestação da doença. É também a manifestação extra-intestinal mais comum de DC, sendo muitas vezes a primeira manifestação clínica de DCA^(54, 65). Entre 5% e 8,5% dos adultos com anemia ferropriva têm inexplicável DC⁽⁶⁶⁾. Este número aumenta para 11% quando aqueles com

anemia ferropriva ou anemia por deficiência de folato estão incluídos⁽⁶⁷⁾. A hemorragia GI parece ter também um papel patogénico⁽¹⁰⁾.

- Osteopenia e Osteoporose: Há fortes evidências de que indivíduos adultos com DC não tratada correm o risco de desenvolvimento de baixa densidade mineral óssea e de osteoporose⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾. Estas aparecem por malabsorção de vitamina D e cálcio, como também pela diminuição da sua ingestão por intolerância à lactose⁽¹⁰⁾. Também contribui o género (mais frequente nas mulheres), a desnutrição e inactividade física⁽¹⁸⁾. A redução da densidade mineral óssea nos adultos melhora com Dieta livre de Glúten (DLG).
- Doenças endócrinas: a DM tipo 1 é uma das doenças com forte associação à DC e mais conhecidas. Em cerca de 90% dos indivíduos a DM tipo 1 é diagnosticada antes da DC, provavelmente pela presença de sintomatologia mais evidente e severa^(18, 70). Existe também moderada evidência de associação de doenças auto-imunes da tiróide em adultos e DC^(15, 54).
- Manifestações cutâneas: Há fortes evidências de que a DH é uma manifestação de pele de DC. A maioria dos indivíduos com DH, têm concomitantemente alterações intestinais da mucosa na biopsia intestinal, características de DC, mesmo na ausência de sintomas GI⁽⁵⁴⁾. Outras alterações cutâneas encontradas em DC são a psoríase, estomatite aftosa, vitiligo e alopecia⁽¹⁰⁾.
- Manifestações hepáticas: têm-se associado casos de DC e cirrose biliar primária, em menor grau, com hepatite crónica auto-imune e colangite esclerosante primária. Cerca de 9% de adultos com níveis de hipertransaminasemia idiopática podem ter DC silenciosa⁽⁷¹⁾. Estes valores elevados de transaminases tendem a desaparecer com DLG⁽¹⁰⁾.

- Manifestações neurológicas: ocorrem em cerca de 10% dos adultos com DC, principalmente neuropatia periférica, ataxia cerebelar, epilepsia e esclerose múltipla. A depressão e sintomas psiquiátricos como a ansiedade são complicações comuns em cerca de 1/3 dos doentes com DC. Factores como a malabsorção e deficiências nutricionais (principalmente de vitamina B6 e a associação com outras doenças auto-imunes podem contribuir para a presença destes sintomas^(18, 72).
- Doenças reumatológicas: a artrite reumatóide e síndrome de Sjögren, têm sido associadas à DC⁽¹⁵⁾ a artrite reumatóide é bastante comum em adultos com DC, incluindo os tratados com DLG⁽⁵⁴⁾.
- Doenças cardíacas: a cardiomiopatia dilatada idiopática e a miocardite auto-imune estão associadas com a DC⁽¹⁵⁾.

Outras condições/doenças têm sido associadas a um aumento de prevalência de DC, entre elas, o síndrome de Down e de Turner, a deficiência selectiva de IgA, Infertilidade, amenorreia, astenia crónica, defeitos do esmalte dentário e sintomas gerais de deficiência vitamínica e mineral^(5, 15). A prevalência de DC em indivíduos com síndrome de Down é entre 5% e 12%, existindo uma forte associação⁽⁵⁴⁾.

A) Manifestações com evidência forte a moderada

Dermatite Herpetiforme
 Hipoplasia do esmalte dentário
 Osteopenia / Osteoporose
 Puberdade tardia
 Anemia ferropriva

B) Manifestações com evidência menos forte

Hepatite
 Artrite
 Epilepsia

Tabela 1: manifestações extra-intestinais (doenças/condições associadas com a DC). Adaptada de Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. *Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2005; 40(1):1-19.*

A DC é agora considerada uma doença multissistémica, ao invés de um único processo GI⁽¹⁵⁾. Alguns estudos não demonstram uma distinção entre manifestações clínicas extra-intestinais de DC e doenças/condições associadas à DC. Outros demonstram uma distinção entre ambas, e consideram uma determinada doença como sendo uma manifestação extra-intestinal de DC, outros consideram essa mesma doença como uma doença/condição associada à DC e outros apesar de fazerem esta distinção classificam uma mesma doença nestes dois grupos distintos. Para simplificar, optei por incluir num só grupo as manifestações clínicas extra-intestinais de DC e doenças/condições associadas.

Várias doenças auto-imunes e também não auto-imunes encontram-se associadas à DC. Aproximadamente 30% dos indivíduos com DC têm uma ou mais doenças auto-imunes, e adultos com DC têm cerca de 10 vezes mais probabilidade de ter uma doença auto-imune do que a população em geral⁽⁵⁾. As enteropatias auto-imunes em adultos parecem envolver principalmente, mas não exclusivamente o intestino⁽⁷³⁾.

5.1. Manifestações clínicas e doenças / condições associadas com DH

Apresentação / manifestações clínicas:

A apresentação de DH é geralmente caracterizada por erupções cutâneas simétricas e difusas (bolhas papulo-vesiculares) acompanhadas de prurido, ardor e eritema, que envolvem a formação de lesões, seguidas de erosões, escoriações e hiperpigmentação. Esta forma de apresentação pode estar amplamente distribuída por todo o corpo, mas com uma distribuição assimétrica, encontrando-se mais frequentemente nos punhos, antebraços, cotovelos, ombros, nádegas, joelhos, e menos frequentemente na face, couro cabeludo e superfície das palmas das mãos e plantas dos pés^(5, 7, 9, 15).

O envolvimento do intestino delgado na DH é geralmente assintomático em adultos e a apresentação clínica é geralmente atípica, podendo não ser imediatamente considerado o diagnóstico da DH⁽⁹⁾. Apenas cerca de 20% dos indivíduos com DH têm sintomas GI de DC⁽³¹⁾.

Esta apresentação é muitas vezes confundida com eczema⁽⁵⁾, pelo que é importante fazer um diagnóstico diferencial em adultos principalmente para o eczema, prurigo nodular, urticária, eritema polimórfico e outras doenças auto-imunes que envolvam a formação de bolhas ou vesículas⁽⁹⁾.

Condições/doenças associadas:

Várias condições/doenças estão associadas com a DH, sendo praticamente as mesmas que são referidas para a DC. Sabe-se que na DC até cerca de 2% dos doentes têm deficiência de IgA, no entanto até 2008 não foram reportados casos de deficiência desta imunoglobulina em DH. Contudo existem dados de que a DH pode desenvolver-se em indivíduos com deficiência parcial de IgA, indicando que

a patogenecidade dirigida aos anticorpos da classe IgA parece ser suficiente para a deposição cutânea de IgA nesta doença^(9, 74).

6. Tratamento da DC e da DH

Uma vez que o diagnóstico é confirmado, o doente deve iniciar uma rigorosa Dieta Livre de Glúten (DLG). A DLG é considerada a base do tratamento da DC e da DH, e deve ser mantida por toda a vida^(15, 43). Tradicionalmente considera-se que o doente deve retirar da sua alimentação todos os tipos de produtos alimentares que contenham trigo, centeio, cevada e aveia⁽¹⁵⁾. Contudo a questão da exclusão da aveia da alimentação permanece ainda controversa⁽⁵⁴⁾.

A DLG pode ser uma dieta saudável e nutricionalmente equilibrada, podendo recorrer-se a alimentos substitutos como a batata, milho, arroz, soja, tapioca, quinoa, araruta, trigo sarraceno e seus derivados. Os produtos lácteos devem ser evitados durante o início da DLG, porque a deficiência secundária de lactase é frequentemente associada com a DC, mas devem ser reintroduzidos gradualmente. Relativamente a bebidas alcoólicas também devem ser totalmente evitadas a cerveja e uísque, uma vez que para a sua fermentação são utilizados cereais com glúten como o centeio, a cevada e derivados da cevada (malte)^(15, 50). Certas combinações de cereais como o triticale (combinação de trigo e centeio), kamut (variedade de trigo) e espelta (variante de trigo) também são conhecidas como sendo prejudiciais^(54, 75).

A aderência à DLG é no entanto uma tarefa difícil para muitos doentes com DC e com DH, isto porque o trigo está presente numa grande parte dos alimentos consumidos pela nossa sociedade, até como aditivo alimentar⁽¹⁵⁾. É essencial que o doente tenha uma aprendizagem da leitura de rótulos para uma visão

meticulosa e atenta de todos os produtos de panificação e alimentos embalados. Os grãos que contêm glúten não são apenas usados como ingrediente primário, mas podem também ser adicionados durante o processamento de um alimento como espessante por exemplo. A proteína vegetal hidrolisada pode ser feita de trigo, soja, milho, ou de uma mistura destes grãos⁽⁵⁰⁾. Alguns medicamentos também podem conter uma fonte de glúten⁽⁵⁾.

Apesar da dificuldade de aderência à DLG, esta é muitas vezes incentivada pela frequente resposta sintomática rápida à retirada do glúten⁽⁸⁾. Cerca de 70% dos doentes apresentam melhora dos sintomas após duas semanas com DLG⁽¹⁵⁾. O cumprimento da DLG abrange entre 50-80% dos doentes⁽⁷⁶⁾.

Os principais sintomas clínicos da DC normalmente diminuem na maioria dos doentes entre 2 a 8 semanas após o início da DLG, mas em alguns doentes pode ser mais moroso. Os níveis de auto-anticorpos específicos da DC tornam-se indetectáveis entre 3 a 6 meses na maioria dos doentes, contudo, em alguns a recuperação pode ser mais lenta⁽⁵⁰⁾. A ausência de sintomas após consumir glúten não significa necessariamente que as células do tracto GI não estejam danificadas. Há evidências que demonstram que mesmo a ingestão de pequenas quantidades de glúten podem induzir alterações da mucosa intestinal⁽⁵⁴⁾. Essas alterações podem ocorrer dentro de horas, contudo os sintomas patentes podem levar mais de 8 semanas a reaparecer ou permanecem latentes⁽⁵⁰⁾.

Na DH, a DLG pode reverter as lesões cutâneas, uma vez que estas dependem do glúten, mas a recuperação pode ser lenta, podendo demorar até cerca de 2 anos após a DLG, para o completo desaparecimento. A DLG reverte mais rapidamente os sintomas GI^(5, 9). Com a reintrodução do glúten na DH, os

depósitos dos anticorpos IgA podem reaparecer na junção dermo-epidérmica dentro de 12 semanas, assim como as lesões cutâneas⁽⁹⁾.

Existem actualmente diversos produtos no mercado com a indicação “sem glúten”, no entanto, o seu custo elevado pode afectar a aderência a uma DLG⁽¹⁴⁾. Cabe a um nutricionista indicar quais as opções e variedades de alimentos disponíveis sem glúten sem ter que recorrer necessariamente aos alimentos com esta indicação.

Os suplementos nutricionais são muitas vezes necessários para corrigir as deficiências de folato, ferro, cálcio e vitamina D. Mesmo com uma dieta livre de glúten, a densidade mineral óssea muitas vezes, permanece abaixo do normal⁽⁸⁾. A administração de vitaminas A e E pode ser necessária para repor as perdas por esteatorreia. A reposição de líquidos e electrólitos é essencial para os doentes que se encontram desidratados por uma diarreia grave. Quando existe anemia ferropriva grave, a administração de preparados de ferro através da via intravenosa ou via intramuscular é recomendada durante alguns meses (2 ou 3), a fim de encurtar o tempo de recuperação⁽¹⁵⁾. Nas situações em que a má absorção permanece, os doentes devem tomar suplementos vitamínicos e minerais para atingir pelo menos, os valores de referência para a ingestão de nutrientes (DRI)⁽⁵⁰⁾.

É recomendada a medição da tTG após 6 meses de tratamento com a DLG, funcionando como um indicador indirecto da aderência à dieta e de recuperação. Uma insuficiência ou diminuição desta enzima sugere uma ingestão continuada de produtos com glúten⁽⁵⁴⁾.

Não existem medicamentos curativos disponíveis para o tratamento da DC nem da DH, mas vários podem ser prescritos para um alívio dos sintomas⁽⁵⁾. Na

DH, concomitantemente com a DLG podem também ser usados no início do tratamento fármacos imunossupressores como a Dapsona, que auxilia na rápida resolução do prurido e das erupções cutâneas^(9, 15). Outros fármacos imunossupressores como a Sulfasalazina e os corticosteróides podem ser utilizados⁽⁹⁾. Tanto a DLG como os fármacos supressores são usados independentemente da escassez de sintomas GI. Ambos melhoraram as alterações histológicas do intestino delgado, e a DLG pode também permitir a redução da dosagem e, eventualmente, a cessação da medicação supressiva⁽²⁵⁾.

As principais vantagens apontadas à DLG na DC e na DH incluem então a redução ou ausência de necessidade de medicação; resolução da enteropatia; prevenção da deficiência de micronutrientes como o ferro, vitamina B12 e ácido fólico; uma sensação de bem estar geral dos doentes; e por último, um efeito protector contra o desenvolvimento de linfoma intestinal^(9, 77).

Outras formas terapêuticas têm sido descobertas e estudadas, que incluem a suplementação de enzimas como a administração oral de endopeptidases bacterianas⁽⁸⁾. Estas endopeptidases permitem uma completa digestão das proteínas dos cereais e destroem epítomos de linfócitos T multipotentes⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾. Contudo, a eficácia desta abordagem ainda deve ser avaliada em estudos *in vivo*⁽¹¹⁾. Outras áreas terapêuticas incluem a modulação da permeabilidade intestinal⁽⁸⁰⁾; impedir a apresentação da gliadina aos linfócitos T, bloqueando locais de ligação ao HLA e usando inibidores da tTG⁽⁸¹⁾; avaliar o uso de IL e de outras estratégias imunomoduladoras para promover a tolerância⁽⁸²⁻⁸³⁾. O custo-efectividade das novas estratégias alternativas de tratamento para a DLG deve ser melhor avaliada⁽¹¹⁾.

7. Complicações da DC e da DH

A DC no adulto (DCA) não tratada está associada a um aumento da morbilidade e da mortalidade. A adesão prolongada à Dieta Livre de Glúten (DLG) pode reduzir o risco de morbilidade e mortalidade para níveis encontrados na população em geral⁽⁵⁴⁾.

Na DCA não tratada e na DH, o principal factor de mortalidade é a malignidade. A malignidade refere-se essencialmente ao risco de desenvolver linfoma do intestino delgado^(45, 54). Como nos adultos pode haver um atraso do diagnóstico, também a DLG pode ser atrasada, levando a um aumento do risco de malignidade^(31, 84). Existem evidências de que a adesão estrita à DLG diminui o risco de malignidade em ambas as doenças^(25, 85). Os doentes diagnosticados com DC após os 50 anos têm uma probabilidade de desenvolver linfoma de 1:10⁽⁸⁶⁾. A incidência de adenocarcinoma do intestino delgado, de carcinoma escamoso do esófago, da faringe, ou do cancro colorectal está também aumentada em indivíduos com DC⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. Outras condições também parecem ter um risco aumentado de ocorrência, como a pancreatite⁽⁹⁰⁾, as fracturas ósseas⁽²³⁾ e a enterite ulcerativa crónica, mas esta última é considerada uma complicação rara da DC⁽⁸⁾.

Outras complicações têm sido sugeridas recentemente, entre elas o tromboembolismo venoso⁽⁹¹⁾, doenças cardiovasculares⁽⁹²⁾, sarcoidose⁽⁹³⁾ e outras doenças auto.imunes⁽⁹⁴⁾. Relativamente ao tromboembolismo venoso e às doenças cardiovasculares aponta-se como factor de risco o nível baixo de folato que se associa a um aumento de homocisteína⁽⁹¹⁻⁹²⁾.

A instituição da DLG diminui muito o processo auto-imune, e a mucosa intestinal normalmente volta ao seu estado natural, todavia alguns doentes podem

precisar de meses, ou até de anos de uma DLG para a recuperação máxima.

Quando o doente não responde inteiramente a uma DLG, ou responde apenas temporariamente, podemos estar na presença de DC Refractária (DCR)⁽⁵⁰⁾. A DCR é uma condição rara definida por diarreia persistente e atrofia das vilosidades, apesar de uma dieta isenta de glúten há pelo menos seis meses⁽⁸⁾. Uma pequena percentagem dos doentes pode ter DCR devido à ingestão inadvertida de glúten, insuficiência pancreática, crescimento bacteriano excessivo, intolerância à frutose ou outras doenças GI coexistentes^(50, 95). A DCR pode estar associada com a presença de um linfoma⁽⁹⁶⁾. São frequentemente usados fármacos imunossupressores como os corticosteróides e ciclosporina que podem induzir a melhoria clínica parcial e da mucosa⁽⁸⁾. Na DH, a remissão espontânea pode ocorrer em cerca de 10% dos doentes⁽³¹⁾.

Considerando a DH uma manifestação extra-intestinal de DC, todas estas complicações da DC estão inerentes à DH.

8. Toxicidade do glúten

Correntemente designa-se de glúten às proteínas de cereais como o trigo, o centeio, a cevada e aveia. Contudo glúten diz respeito genericamente apenas às proteínas dos grãos de trigo implicadas na activação de DC e também de DH. O glúten de trigo é constituído por duas importantes fracções de proteínas, as gluteninas e as gliadinas. As gliadinas são a fracção do glúten de trigo envolvida directamente na DC e podem-se designar por α (alfa), β (beta), γ (gama) e ω (ómega) de acordo com a sua mobilidade em electroforese e com a sequência de aminoácidos^(27, 54). A gliadina- α é o factor predominante envolvido na toxicidade do glúten⁽⁴¹⁾. A toxicidade reside então nas prolaminas, um grupo de proteínas de

armazenamento, ricas em prolina e glutamina, solúveis em etanol que fazem parte do endosperma de um grão de cereal. Estas proteínas podem apresentar diversas designações consoante os cereais de que provêm: grãos de trigo (gliadinas), de cevada (hordeínas), de centeio (secalinas) e de aveia (aveninas)^(27, 54, 76).

O trigo, centeio e a cevada têm uma origem ancestral comum, sendo o ancestral da aveia mais distante. A aveia apenas tem sido associada à activação de DC em raros doentes^(8, 27). Vários estudos têm considerado as prolaminas da aveia menos tóxicas (ou até não tóxicas) que as dos restantes cereais envolvidos na activação da DC^(8, 54, 97). Sendo mesmo considerada segura para adultos com DC e com DH^(11, 26). Por outro lado, existe também o problema da contaminação da aveia por outros cereais⁽⁵⁰⁾. Embora pareça que as aveninas são consideravelmente menos ou não tóxicas, a aveia comercial é frequentemente contaminada com trigo, devido à rotação de culturas⁽⁹⁸⁾. A contaminação ocorre geralmente durante o processo de colheita, moagem e processamento de modo que não se pode garantir a pureza deste cereal. Assim, permanecem as preocupações sobre a recomendação do consumo da aveia em indivíduos com DC^(54, 99). Portanto, parece sensato adicionar aveia somente quando for garantida a sua pureza e quando a DLG estiver bem estabelecida. Assim, possíveis reacções adversas podem ser facilmente identificadas por um rigoroso acompanhamento clínico^(11, 26).

Algumas espécies de trigo têm sido consideradas como não tóxicas para a DC⁽²³⁾. O trigo sarraceno, e as espécies de trigo *monoccocum* e *diccocum* têm demonstrado ausência de resposta imune em doentes celíacos^(23, 50, 75).

Actualmente segundo a Comissão do *Codex Alimentarius* é recomendado um teor máximo de 20 ppm (partes por milhão) de glúten (20 mg / Kg) para os alimentos à base de ingredientes sem glúten, e de 200 ppm (200 mg / Kg) para os alimentos que contém trigo, centeio, cevada e / ou aveia aos quais foi retirado o glúten⁽¹¹⁾. Contudo, existe informação acerca da quantidade de glúten contida num alimento, mas não para a quantidade de alimentos que podem ser ingeridos por um indivíduo que é sensível ao glúten, pois o grau de tolerância pode variar entre os doentes⁽¹¹⁾. Os métodos comerciais de análise do glúten em alimentos são baseados na ELISA, e são importantes para detectar contaminação por glúten em alimentos livres de glúten⁽¹⁰⁰⁾.

O desenvolvimento de novos alimentos livres de glúten tem sido estudada. Entre as várias estratégias, encontram-se o silenciamento de genes específicos do glúten que contenham epítomos tóxicos para a DC; também a construção de espécies de trigo hexaplóides a partir de espécies diplóides de comprovada baixa toxicidade tem sido estudada. O problema será garantir a qualidade do produto final com a eliminação dos epítomos tóxicos⁽¹¹⁾.

9. Análise crítica e conclusões

A DC é um problema global de saúde pública, que para ser devidamente encarado, requer uma cooperação multidisciplinar.

A intervenção dos clínicos, e principalmente dos nutricionistas é fundamental para encorajar uma DLG e fornecer ferramentas de compreensão, apoio e orientação ao doente para que este se sinta capaz de atravessar os obstáculos inerentes à terapêutica desta doença, tornando-se cada vez mais autónomo na realização de uma alimentação isenta de glúten durante toda a vida.

O papel dos gastroenterologistas é também fundamental para um diagnóstico precoce de DC. O diagnóstico de DC em adultos mais velhos pode ser atrasado pela presença de sintomas que podem ser inespecíficos e que podem ser atribuídos a doenças co-existentes.

Tanto a DC como a DH compartilham a mesma sensibilidade intestinal ao glúten. Embora estas duas patologias possam manifestar-se com apresentações clínicas muito diferentes, têm uma base terapêutica similar: DLG, que pode impedir complicações a longo prazo, como a malignidade⁽²⁵⁾.

A DLG ainda permanece como a única opção clínica de tratamento, mas pode ser previsto que vários novos métodos terapêuticos, actualmente em estudo, podem ser introduzidos num futuro próximo.

Referências Bibliográficas

1. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Digestive Diseases*. 2008; 26(2):112-20.
2. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: A history of coeliac disease. *British Medical Journal*. 1988; 297(6664):1646-49.
3. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. *British Medical Journal*. 2007; 335(7619):558-62.
4. Stone OJ. Dermatitis herpetiformis and gluten sensitive enteropathy (including celiac disease)--increased subepithelial extracellular matrix viscosity due to gliadin. *Medical Hypotheses*. 1990; 33(4):283-8.
5. Thom S, Longo BM, Running A, Ashley J. Celiac Disease. A Guide to Successful Diagnosis and Treatment. *Journal for Nurse Practitioners*. 2009; 5(4):244-53.
6. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clinics in Dermatology*. 2001; 19(6):728-36.
7. Patricio P, Ferreira C, Gomes MM, Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173:203-10.
8. Quinn CJ, Cotter PE, Stevens FM, O'Keeffe ST. Coeliac disease in the older patient. *Reviews in Clinical Gerontology*. 2006; 16(4):291-300.
9. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009; 23(6):633-8.
10. Heredia P C, Castro P F, Palma H J. Adult celiac disease. *Enfermedad celíaca del adulto*. 2007; 135(9):1186-94.
11. Troncone R, Ivarsson A, Szajewska H, Mearin ML. Review article: Future research on coeliac disease - A position report from the European multistakeholder platform on coeliac disease (CDEUSSA). *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 27(11):1030-43.
12. Alaedini A, Green PHR. Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity*. 2008; 41(1):19-26.
13. Bai J, Zballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines [review team]. 2007. Celiac disease. Disponível em: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/04_celiac_disease.pdf.
14. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2010; 26(2):116-22.
15. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(41):6585-93.
16. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: Case finding study. *British Medical Journal*. 1999; 318(7177):164-67.
17. Freeman HJ. Adult celiac disease in the elderly. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14(45):6911-14.
18. Rodrigo Sáez L. Celiac disease in the adult. *La enfermedad celíaca en el adulto*. 2006; 98(6):397-407.
19. Fernandez Salazar LI, de la Torre Ferrera N, Velayos Jimenez B, Nocito Colon M, Gonzalez Hernandez JM, Garrote Adrados JA. [Diagnostic problems in adult celiac disease]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100(1):24-8.

20. Jansen Th TLA, Mulder CJJ, Karssen PHZ, Wagenaar CGJ. Epidemiological survey of the Dutch Coeliac Disease Society: An update 1992. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1993; 5(2):73-78.
21. Hallert C, Gotthard R, Jansson G. Similar prevalence of coeliac disease in children and middle-aged adults in a district of Sweden. *Gut*. 1983; 24(5):389-91.
22. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(9):1217-25.
23. Armstrong MJ, Robins GG, Howdle PD. Recent advances in coeliac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2009; 25(2):100-09.
24. Antunes H, Abreu I, Nogueiras A, Sa C, Goncalves C, Cleto P, et al. [First determination of the prevalence of celiac disease in a Portuguese population]. *Acta Med Port*. 2006; 19(2):115-20.
25. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy. *International Journal of Dermatology*. 2003; 42(8):585-7.
26. Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol*. 2002; 12(6):523-31.
27. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 Suppl 1):S10-8.
28. Turchin I, Barankin B. Dermatitis herpetiformis and gluten-free diet. *Dermatol Online J*. 2005; 11(1):6.
29. van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. 2005; 19(3 SPEC. ISS.):323-39.
30. Feighery CF, McManus R. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on Nutrition and autoimmune disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2009; 68(2):122-26.
31. Herron MD, Zone JJ. Treatment of dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. *Dermatologic Therapy*. 2002; 15(4):374-81.
32. Auricchio S, Mazzacca G, Tosi R, Visakorpi J, Maki M, Polanco I. Coeliac disease as a familial condition: Identification of asymptomatic coeliac patients within family groups. *Gastroenterology International*. 1988; 1(1):25-31.
33. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002; 50(5):624-28.
34. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *British Journal of Dermatology*. 1996; 134(3):394-98.
35. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009; 137(3):834-40, 40 e1-3.
36. Wapenaar MC, Monsuur AJ, Van Bodegraven AA, Weersma RK, Beuova MR, Linskens RK, et al. Associations with tight junction genes PARD3 and MAGI2 in Dutch patients point to a common barrier defect for coeliac disease and ulcerative colitis. *Gut*. 2008; 57(4):463-67.
37. Santin I, Castellanos-Rubio A, Aransay AM, Castaño L, Vitoria JC, Bilbao JR. The functional R620W variant of the PTPN22 gene is associated with celiac disease. *Tissue Antigens*. 2008; 71(3):247-49.
38. Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(15):1828-31. 2856821.

39. Frisullo G, Nociti V, Iorio R, Patanella AK, Marti A, Assunta B, et al. Increased CD4+CD25+Foxp3+ T cells in peripheral blood of celiac disease patients: correlation with dietary treatment. *Hum Immunol*. 2009; 70(6):430-5.
40. Ciclitira PJ, Johnson MW, Dewar DH, Ellis HJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Molecular Aspects of Medicine*. 2005; 26(6):421-58.
41. Liang L, Pinier M, Leroux JC, Subirade M. Interaction of alpha-gliadin with polyanions: Design considerations for sequestrants used in supportive treatment of celiac disease. *Biopolymers*. 2010; 93(5):418-28.
42. Molberg O, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30(3):232-40.
43. Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol*. 2009; 2(1):3-7.
44. Salmi TT, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42(1):28-32.
45. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, Puzenat E, Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2006; 16(1):4-11.
46. Collin P, Maki M, Kaukinen K. Revival of Gliadin Antibodies in the Diagnostic Work-up of Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(3):159-60.
47. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *Journal of Experimental Medicine*. 2002; 195(6):747-57.
48. Griffin M, Casadio R, Bergamini CM. Transglutaminases: Nature's biological glues. *Biochemical Journal*. 2002; 368(2):377-96.
49. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003; 362(9381):383-91.
50. Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause alimentos, nutrição e dietoterapia*. 6^a ed. São Paulo: Editora Roca; 2005. p. XXXVII, 1242.
51. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consensus State Sci Statements. 2004; 21(1):1-23.
52. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *Journal of Medical Microbiology*. 2007; 56(12):1669-74.
53. Tjellström B, Stenhammar L, Högberg L, Fälth-Magnusson K, Magnusson KE, Midtvedt T, et al. Gut microflora associated characteristics in first-degree relatives of children with celiac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2007; 42(10):1204-08.
54. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005; 40(1):1-19.
55. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Archives of Disease in Childhood*. 1990; 65(8):909-11.
56. Ramakrishna BS. Wanted: Diagnostic criteria for adult celiac disease. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2007; 26(4):157-58.
57. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: Comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 28(6):805-13.

58. Elson CO, Ballew M, Barnard JA, Bernstein SJ, Check IJ, Cohen MB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 SUPPL. 1)
59. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, et al. Accuracy of Testing for Antibodies to Synthetic Gliadin-Related Peptides in Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006; 4(9):1112-17.
60. Ludigsson JF, Brandt L, Montgomery SM. Symptoms and signs in individuals with serology positive for celiac disease but normal mucosa. *BMC Gastroenterology*. 2009; 9
61. Fry L. Dermatitis herpetiformis: Problems, progress and prospects. *European Journal of Dermatology*. 2002; 12(6):523-31.
62. Marietta EV, Camilleri MJ, Castro LA, Krause PK, Pittelkow MR, Murray JA. Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008; 128(2):332-35.
63. Sugai E, Smecuol E, Niveloni S, Vázquez H, Label M, Mazure R, et al. Celiac disease serology in dermatitis herpetiformis. Which is the best option for detecting gluten sensitivity? *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*. 2006; 36(4):197-201.
64. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 SUPPL. 1)
65. Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2003; 25(2):169-72.
66. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1995; 30(2):153-56.
67. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *Journal of Clinical Pathology*. 2002; 55(10):754-57.
68. Kemppainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone*. 1999; 24(3):249-55.
69. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PHR. Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2001; 96(1):112-19.
70. Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology*. 2005; 128(4 SUPPL. 1)
71. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet*. 1998; 352(9121):26-29.
72. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 SUPPL. 1)
73. Freeman HJ. Adult autoimmune enteropathy. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14(8):1156-58.
74. Samolitis NJ, Hull CM, Leiferman KM, Zone JJ. Dermatitis herpetiformis and partial IgA deficiency. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 54(5 SUPPL. 1)

75. Vincentini O, Maialetti F, Gazza L, Silano M, Dessi M, De Vincenzi M, et al. Environmental factors of celiac disease: Cytotoxicity of hulled wheat species *Triticum monococcum*, *T. turgidum* ssp. *dicoccum* and *T. aestivum* ssp. *spelta*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22(11):1816-22.
76. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Lundin KEA. Gluten-free diet - What is toxic? *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2005; 19(3 SPEC. ISS.):359-71.
77. Garioch JL, Lewis HM, Sargent I, Leonard JN, Fry L. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *British Journal of Dermatology*. 1994; 131(4):541-45.
78. Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, De Ru A, Baak-Pablo R, et al. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: Implications for celiac disease. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006; 291(4)
79. Stepniak D, Koning F. Enzymatic gluten detoxification: the proof of the pudding is in the eating! *Trends in Biotechnology*. 2006; 24(10):433-34.
80. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: A proof of concept study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007; 26(5):757-66.
81. Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. 2005; 2(3):140-47.
82. Salvetti VM, Mazzarella G, Gianfrani C, Levings MK, Stefanile R, De Giulio B, et al. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut*. 2005; 54(1):46-53.
83. Rossi M, Maurano F, Luongo D. Immunomodulatory strategies for celiac disease. *International Reviews of Immunology*. 2005; 24(5-6):479-99.
84. Freeman HJ. Neoplastic disorders in 100 patients with adult celiac disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 1996; 10(3):163-66.
85. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease - Effect of a gluten free diet. *Gut*. 1989; 30(3):333-38.
86. Swinson CM, Coles EC, Slavin G, Booth CC. Coeliac disease and malignancy. *Lancet*. 1983; 1(8316):111-15.
87. Catassi C, Bearzi I, Holmes GKT. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 SUPPL. 1)
88. Freeman HJ. Malignancy in adult celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15(13):1581-83.
89. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002; 123(5):1428-35.
90. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Risk of Pancreatitis in 14,000 Individuals With Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 5(11)
91. Ludvigsson JF, Welanders A, Lassila R, Ekblom A, Montgomery SM. Risk of thromboembolism in 14 000 individuals with coeliac disease. *British Journal of Haematology*. 2007; 139(1):121-27.
92. Wei L, Spiers E, Reynolds N, Walsh S, Fahey T, MacDonald TM. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 27(6):514-19.

93. Hwang E, McBride R, Neugut AI, Green PHR. Sarcoidosis in patients with celiac disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008; 53(4):977-81.
94. Guariso G, Conte S, Presotto F, Basso D, Brotto F, Pozza LVD, et al. Clinical, subclinical and potential autoimmune diseases in an Italian population of children with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007; 26(10):1409-17.
95. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: Results of a systematic approach. *American Journal of Gastroenterology*. 2002; 97(8):2016-21.
96. Freeman HJ. Refractory celiac disease and sprue-like intestinal disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14(6):828-30.
97. Guttormsen V, Løvik A, Bye A, Bratlie J, Mørkrid L, Lundin KEA. No induction of anti-avenin IgA by oats in adult, diet-treated coeliac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2008; 43(2):161-65.
98. Srinivasan U, Leonard N, Jones E, Kasarda DD, Weir DG, O'Farrelly C, et al. Absence of oats toxicity in adult coeliac disease. *British Medical Journal*. 1996; 313(7068):1300-01.
99. Lee AR, Ng DL, Dave E, Ciaccio EJ, Green PHR. The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2009; 22(4):359-63.
100. Lester DR. Gluten measurement and its relationship to food toxicity for celiac disease patients. *Plant Methods*. 2008; 4:26. 2582232.

Anexos

Índice de Anexos

Anexo A: apresentação clínica da Dermatite Herpetiforme	41
---	----

Anexo A: apresentação clínica da Dermatite Herpetiforme



Imagem 1: doente com pequenas escoriações papulo-vesiculares no braço direito. Adaptada de Ko CJ, Colegio OR, Moss JE, McNiff JM. Fibrillar IgA deposition in dermatitis herpetiformis - An underreported pattern with potential clinical significance. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2010; 37(4):475-77.

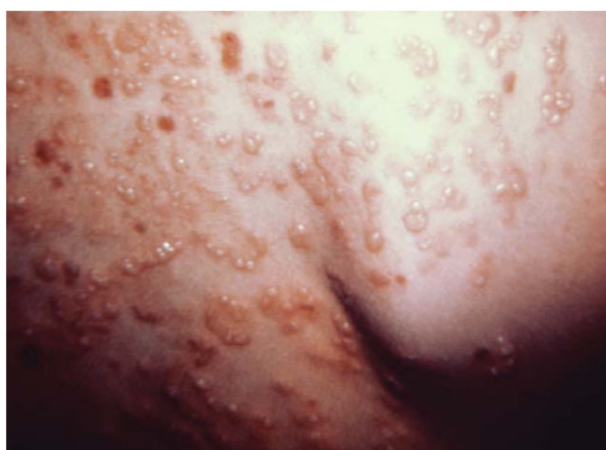


Imagem 2: doente com escoriações papulo-vesiculares. Adaptada de Thom S, Longo BM, Running A, Ashley J. Celiac Disease. A Guide to Successful Diagnosis and Treatment. *Journal for Nurse Practitioners*. 2009; 5(4):244-53.