

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ZENI CRISTINA BARBERO KLEM

**ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA
CELÍACA E DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES COM
HEPATOPATIA AUTOIMUNE**

**CURITIBA
2015**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente*



Parecer

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Zeni Cristina Barbera Klem

em relação ao seu trabalho de Dissertação de Mestrado intitulado:

**“ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM DOENÇA CELÍACA E DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA
EM PACIENTES COM HEPATOPATIA AUTOIMUNE”**

É de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*,
Área de concentração em *Gastroenterologia Pediátrica*.

Curitiba, 29 de maio de 2015.

Professora Adriane Celli

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná - UFPR;
Presidente da Banca Examinadora e Orientadora do Trabalho.

Professora Márcia Luiza Baptista

Professora do Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica da Universidade Positivo-UP;
Primeira Examinadora.

Professora Maria Lúcia Alves Pedrosa

Professora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná - UFPR;
Segunda Examinadora.

Professora Mônica Nunes Lima Cat

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

ZENI CRISTINA BARBERO KLEM

**ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA
CELÍACA E DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES COM
HEPATOPATIA AUTOIMUNE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica.

Orientadora: Prof^a. Dra. Adriane Celli

**CURITIBA
2015**

Ao Adelson, meu eterno companheiro.

AGRADECIMENTOS

Tenho a felicidade e a paz por ter amigos sinceros que acompanharam este período da minha vida. Muitos foram abordados com pedido de ajuda e sugestões, à todas as pessoas que me ajudaram direta e indiretamente neste trabalho agradeço imensamente.

Agradeço em especial ao meu marido, Adelson, que permite a minha realização profissional e proporciona-me paz e tranquilidade para executar o que amo tanto, a minha profissão, e abrir mão de muitos momentos bons que poderíamos estar desfrutando juntos. Sem ele nada disso teria sido possível.

Sou grata a Deus por ter filhas carinhosas e responsáveis, Fabiane e Tamis, são compreensivas e ajudaram nos variáveis aspectos do cotidiano, com muita dedicação. Fabiane, com seu dom literário e um afiado olhar crítico, contribuindo nas pesquisas e sugestões. Tamis, manejando as rotinas para minha tranquilidade e confiança.

Ao acadêmico Pedro Gabriel Lorencetti, agradeço por sua paciência em refazer as coletas de dados e as tabelas sempre que solicitado, por vezes com o tempo já esgotado dizendo: “Isto é fácil, fique calma”.

Minhas amigas, Célia e Tânia, sempre juntas, uma sem a outra é inconcebível. Quando as possibilidades de ajuda social esgotam-se para o paciente chama-se a Célia; quando as nossas orientações nutricionais não surtem mais efeitos chama-se a Tânia, porém em quaisquer circunstâncias estão ambas. Excelentes profissionais, muito bom terem-as por perto.

À minha orientadora Profa. Dr^a. Adriane Celli todos os agradecimentos pois, possivelmente o caminho teria sido mais árduo sem seu constante apoio, confiança, conhecimento, infinita paciência e disponibilidade. Exemplo de dedicação ao trabalho docente e visão holística dos pacientes, contribuiu com minha formação profissional e pessoal durante estes anos de convivência. Deus abençoe-a e a sua linda família.

Agradeço aquele que representa a razão de nossa luta e empenho profissional: O PACIENTE, sem ele nada teria razão.

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em buscar novas paisagens, mas em ter novos olhos”

Marcel Proust

RESUMO

Numerosas doenças têm sido descritas em associação com doença celíaca (DC), a maioria delas de origem autoimune. Entre as muitas manifestações clínicas descritas da DC estão as hepatites associadas a DC: a “hepatite celíaca” e as hepatopatias autoimunes. A mais comum é a “hepatite celíaca”, caracterizada por aumento nos níveis séricos das transaminases e esta forma de hepatite responde a dieta isenta de glúten (DIG). Já as hepatopatias autoimunes na criança, que incluem a hepatite autoimune, colangite esclerosante primária e a sobreposição de HAI e CEP, não respondem a dieta isenta de glúten, e se não diagnosticadas e não tratadas tem alto índice de morbidade e mortalidade. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de DC em crianças e adolescentes com hepatopatias autoimunes, e hepatopatias autoimunes em crianças e adolescentes com DC; também avaliar a presença de alteração bioquímica hepática em pacientes com diagnóstico de DC, bem como sua etiologia e evolução. Foi realizado estudo observacional, analítico, transversal e ambispectivo envolvendo pacientes com idade entre zero a 21 anos, de ambos os sexos e com diagnóstico de DC, HAI, CEP ou síndrome de sobreposição HAI e CEP acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Os grupos de estudos foram compostos por 70 pacientes celíacos e 32 pacientes com hepatopatias autoimunes. Nos pacientes com DC a bioquímica hepática foi avaliada ao diagnóstico em 26 pacientes; destes, 5 (19%) pacientes apresentavam alterações na bioquímica hepática, que normalizou após a DIG. No acompanhamento dos pacientes com DC, um paciente evoluiu com CEP. Outro paciente apresentou “hepatite celíaca” após 12 anos de acompanhamento por não aderência à DIG. No grupo com hepatopatias autoimunes um (3%) paciente com diagnóstico de HAI evoluiu com dor abdominal e diarreia crônica e teve o diagnóstico de DC. Os resultados encontrados foram semelhantes aos relatados na literatura. A DC é fator de risco para hepatopatia autoimune e hepatopatia autoimune é fator de risco para DC. Durante o acompanhamento dos doentes celíacos deve-se estar atento para a possibilidade de desenvolvimento de hepatopatia autoimune e vice-versa.

Palavras-chaves: Doença Celíaca. Hepatopatia Autoimune. Hepatite Autoimune. Colangite Esclerosante Primária. Criança.

ABSTRACT

Numerous diseases have been described in association with celiac disease, of them of autoimmune etiology. Among the celiac disease (CD) clinical presentations that have been described, are the hepatitis-associated to CD: the “celiac hepatitis” and the autoimmune diseases of the liver. The most common is the “celiac hepatitis”, which is characterized by high serum levels of transaminases. This form of hepatitis improves with the adherence to a gluten free diet (GFD). However, the autoimmune diseases of the liver during childhood, which includes autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis (PSC) and overlap syndrome do not respond to a gluten free diet and if not diagnosed and not treated have high morbidity and mortality index. Thus, the aim of this study was to evaluate the prevalence of CD in children and adolescents with autoimmune liver diseases, and the prevalence of autoimmune liver diseases in children and adolescents with CD, as well as to evaluate the presence of liver biochemical alterations in patients diagnosed with CD, as well as its etiology and follow-up. It was a retrospective transversal ambispect study, with patients of both sex aged between zero and 21 years, and diagnosed with CD, AIH, PSC or Overlap syndrome followed at the Pediatric Gastroenterology and Hepatology outpatient clinics of Universidade Federal do Paraná. The group comprised of 70 celiac patients and the 32 chronic autoimmune liver diseases; 26 patients from the CD group had the hepatic biochemistry evaluated to diagnose among them, 5 (19%) had elevated hepatic biochemistry that normalized after GFD. During follow up of the CD patients, 1 patient developed PSC. Another patient presented with “celiac hepatitis” after 12 years of follow up for not coping with the GFD. From the group with autoimmune liver disease, 1 (3%) patient diagnosed with AIH developed abdominal pain and chronic diarrhea during follow-up and was diagnosed with CD. These results are similar to the peer reviewed literature. CD is a risk factor for autoimmune liver disease and autoimmune hepatitis is a risk factor for CD. During the follow up of CD patients, we must be aware that they may develop chronic autoimmune liver disease and vice-versa.

Key words: Celiac Disease. Chronic Autoimmune Liver Disease. Autoimmune Hepatitis. Primary Sclerosing Cholangitis. Children.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - TIPOS DE HEPATOPATIAS AUTOIMUNES AO DIAGNÓSTICO.....74

GRÁFICO 2 - TIPOS DE HEPATOPATIAS AUTOIMUNES NA EVOLUÇÃO75

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 –	PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA MUNDIAL	23
QUADRO 2 –	DOENÇAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS À DOENÇA CELÍACA	31
QUADRO 3 –	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DC NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA E INDICAÇÕES PARA RASTREAMENTO	33
QUADRO 4 –	OUTRAS CAUSAS DE ATROFIA VILOSITÁRIA EM DUODENO	36
QUADRO 5 –	CLASSIFICAÇÃO DE MARSH MODIFICADO POR OBERTHUBER <i>et al.</i>	36
QUADRO 6 –	SISTEMA DE ESCORE REVISADO PARA O DIAGNÓSTICO DE HAI DE ACORDO COM GRUPO INTERNACIONAL DE HAI, 1999.....	47
QUADRO 7 –	CRITÉRIOS SIMPLIFICADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE HAI, 2008.....	48
QUADRO 8 –	CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA NA CEP SEGUNDO LUDWIG	53
QUADRO 9 –	DOENÇAS EXTRAHEPÁTICAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS NA HAI 1 E 2 EM CRIANÇAS.....	57
QUADRO 10–	MÉTODOS E VALORES DE REFERÊNCIAS DOS EXAMES LABORATORIAIS DESTE ESTUDO REALIZADOS NO LABORATÓRIO CENTRAL DO HC-UFPR.....	68

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	–	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE DC - GRUPO 1	71
TABELA 2	–	FORMA DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DC	71
TABELA 3	–	DOENÇAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS A DC	73
TABELA 4	–	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE HEPATOPATIAS AUTOIMUNES.....	74
TABELA 5	–	FREQUÊNCIA DE AUTOANTICORPOS AO DIAGNÓSTICO NAS HEPATOPATIAS AUTOIMUNES	76
TABELA 6	–	FREQUÊNCIA DE VARIZES ESOFÁGICAS E SUA CLASSIFICAÇÃO	77
TABELA 7	–	ESTADIAMENTO DA FIBROSE OBSERVADA NA BIÓPSIA HEPÁTICA DE PORTADOR DE HEPATOPATIAS AUTOIMUNES AO DIAGNÓSTICO.....	77
TABELA 8	–	DOENÇAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS À HEPATOPATIAS AUTOIMUNES.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANA	–	Fator antinuclear
AMA	–	Anticorpo antimitocondrial
AML	–	Anticorpo antimúsculo liso
Anti – LKM tipo 1	–	Anticorpo antimicrosomal fígado-rim tipo1
Anti – LKM tipo 3	–	Anticorpo antimicrosomal fígado-rim tipo 3
CAI	–	Colangite autoimune
CEP	–	Colangite esclerosante primária
CPRE	–	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CRNM	–	Colangiografia por ressonância magnética
DIG	–	Dieta isenta de glúten
DC	–	Doença celíaca
DH	–	Dermatite herpetiforme
ELISA	–	Enzimaimunoensaio
EMA	–	Anticorpo antiendomísio
ESPGHAN	–	Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (<i>European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>)
EUA	–	Estados Unidos da América
ANA	–	Fator antinuclear
GGT	–	Gamaglutamiltranspeptidase
HAI	–	Hepatite autoimune
HLA	–	Antígeno leucocitário humano
IgA	–	Imunoglobulina A
IgG	–	Imunoglobulina G
IgM	–	Imunoglobulina M
IL-2	–	Interleucina 2
IL-4	–	Interleucina 4
IL -5	–	Interleucina 5
IL-10	–	Interleucina 10
LIE	–	Linfócitos intraepiteliais
LTNK	–	Linfócitos T <i>natural killer</i>
NASPGHAN	–	Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia,

Hepatologia e Nutrição Pediátrica (*North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*)

MHC	–	Complexo de histocompatibilidade maior
p-ANCA	–	Anticorpo perinuclear anticitoplasma de neutrófilos
SPA	–	Síndrome poliendócrino múltipla
SOP	–	Síndrome de sobreposição de hepatite autoimune e colangite esclerosante primária
TGO	–	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	–	Transaminase glutâmica pirúvica
Th	–	Linfócitos T auxiliar
TNF	–	Fator de necrose tumoral
tTG	–	Transglutaminase tecidual
UFPR	–	Universidade Federal do Paraná
Vs	–	<i>versus</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 OBJETIVOS	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 DOENÇA CELÍACA.....	20
2.1.1 Introdução	20
2.1.2 Epidemiologia.....	21
2.1.3 Fisiopatologia	22
2.1.3.1 Fatores ambientais – glúten	23
2.1.3.2 Fatores imunológicos	24
2.1.3.3 Fatores genéticos.....	25
2.1.4 Apresentação Clínica	26
2.1.4.1 Forma clássica	26
2.1.4.2 Forma oligossintomática.....	27
2.1.4.3 Forma atípica	27
2.1.4.4 Forma silenciosa	27
2.1.4.5 Forma latente	28
2.1.4.6 Forma potencial.....	28
2.1.5 Grupos De Risco	28
2.1.6 Doenças Autoimunes Associadas à Doença Celíaca.....	29
2.1.7 Diagnóstico.....	31
2.1.7.1 Testes sorológicos específicos.....	32
2.1.7.2 Biópsia e histopatologia.....	34
2.1.8 Tratamento	36
2.1.9 Perspectivas futuras de tratamento	38

2.1.10 Envolvimento Hepático na Doença Celíaca	38
2.1.10.1 Hepatite celíaca.....	39
2.1.10.2 Hepatopatias autoimunes na doença celiaca	40
2.2 HEPATOPATIA AUTOIMUNE.....	41
2.2.1 Hepatite Autoimune	41
2.2.1.1 Introdução	41
2.2.1.2 Epidemiologia.....	42
2.2.1.3 Fisiopatologia	42
2.2.1.4 Apresentação clínica	44
2.2.1.5 Diagnóstico.....	44
2.2.1.6 Biopsia e Histologia.....	45
2.2.1.7 Tratamento	46
2.2.2 Colangite Esclerosante Primária	48
2.2.2.1 Introdução	48
2.2.2.2 Epidemiologia.....	48
2.2.2.3 Fisiopatologia	49
2.2.2.4 Apresentação clínica	50
2.2.2.5 Diagnóstico.....	51
2.2.2.5.1 Diagnóstico sorológico	51
2.2.2.5.2 Diagnóstico histológico.....	52
2.2.2.6 Tratamento	53
2.2.3 Síndrome De Sobreposição De Hepatite Auto-Imune Com Colangite Esclerosante Primária	54
2.2.4 Doenças Autoimunes Associadas Em Pacientes Com Hepatopatias Autoimunes: Hepatite Autoimune E Colangite Esclerosante Primaria.....	56
2.2.4.1 Hepatite autoimune	56
2.2.4.2 Colangite esclerosante primária	57

3 MATERIAL E MÉTODOS	60
3.1 TIPO DE ESTUDO	60
3.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO	60
3.3 CASUÍSTICA.....	60
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	60
3.4.2 Grupo de Hepatopatias Autoimunes	61
3.4.2.1 Diagnóstico de hepatite autoimune	61
3.4.2.2 Diagnóstico de colangite esclerosante primária	61
3.4.2.3 Diagnóstico de síndrome de sobreposição de HAI com CEP.....	62
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	62
3.5.1 Grupo de DC	62
3.5.2 Grupo de Hepatopatias autoimunes.....	62
3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO	63
3.6.1 Grupo de DC	63
3.6.2 Grupo de Hepatopatias Autoimunes	63
3.7 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM	64
3.8 HIPÓTESE DE ESTUDO	64
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	64
3.10 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA.....	65
3.10.1 Grupo de DC	65
3.10.2 Grupo de Hepatopatias autoimunes.....	65
3.10.3 Investigação das doenças autoimunes associadas.....	65
3.10.3.1 Doença hepática autoimune no grupo de DC.....	65
3.10.3.2 DC no grupo de hepatopatias autoimunes	66
3.10.4 Exames laboratoriais	66
3.10.4.1 Anticorpo Antiendomíio.....	66

3.10.4.2 Anticorpos sugestivos de Hepatopatia Autoimune	67
3.10.4.3 Bioquímica Hepática.....	67
3.10.4.4 Exames para excluir doenças hepáticas associadas	67
3.10.5 Procedimentos	68
3.10.5.1 Endoscopia digestiva alta.....	68
3.10.5.2 Análise Anatomopatológicas das Biópsias intestinais e hepáticas.....	69
3.10.5.3 Ultrassonografia de abdome total.....	69
3.10.5.4 Colangiografia por ressonância magnética das vias biliares.....	69
3.11 ÉTICA EM PESQUISA	70
3.12 FOMENTOS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS.....	70
4 RESULTADOS.....	71
4.1 PACIENTES COM DOENÇA CELÍACA - Grupo 1	71
4.2 PACIENTES COM HEPATOPATIAS AUTOIMUNES - Grupo 2	73
5 DISCUSSÃO	80
5.1 DOENÇA CELÍACA.....	80
5.2 DOENÇA CELÍACA E DOENÇAS AUTOIMUNES.....	81
5.3 DOENÇA CELÍACA E DOENÇAS HEPÁTICAS AUTOIMUNES.....	82
5.4 HEPATOPATIAS AUTOIMUNES E DOENÇA CELÍACA	85
6 CONCLUSÃO	88
REFERÊNCIAS.....	89
APÊNDICES	96
ANEXOS	103
PRODUÇÃO ACADÊMICA.....	108

1 INTRODUÇÃO

Doença Celíaca (DC) é uma doença sistêmica imuno-mediada causada por uma sensibilidade ao glúten, um grupo de proteínas contidas em cereais, como trigo e em grãos como a cevada e o centeio. Ocorre frequentemente em indivíduos que possuem antígeno leucocitário humano (HLA) DQ2 e/ou DQ8, tornando-os suscetíveis geneticamente para essa doença. É um processo crônico, e o tratamento é a retirada total e permanente do glúten da dieta (NEWTON; SHEREEN, 2012).

A DC apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, o que torna o seu diagnóstico um desafio em muitas situações (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013). A apresentação clínica pode variar desde a forma clássica de má absorção intestinal até manifestações gastrointestinais atípicas (síndrome do intestino irritável) ou apresentação extraintestinal (como infertilidade, osteoporose, anemia por deficiência de ferro) (NEWTON; SHEREEN, 2012; HUSBY *et al.*, 2012; RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

O envolvimento hepático na doença celíaca (DC) é amplamente reconhecido e atualmente é uma das manifestações extraintestinais mais frequentes (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007; DI BIASE; COLECCHIA; SCAIOLI *et al.*, 2010). O envolvimento do fígado em pacientes celíacos pode ser demonstrado de várias formas; pode haver hipertransaminasemia, que retorna a valores normais após a dieta isenta de glúten, assim como alterações que configuram uma doença hepática de origem autoimune (NOVACEK; MIEHSLER; WRBA *et al.*, 1999; DI BIASE; COLECCHIA; SCAIOLI *et al.*, 2010; MOUNAJJED; OXENTENKO; SHMIDT *et al.*, 2011).

Com o advento de marcadores sorológicos de elevada especificidade e sensibilidade, um número maior de pacientes tem sido diagnosticado com DC, principalmente nas suas formas oligosintomático e assintomático e numerosas doenças têm sido descritas em associação com DC, a maioria delas de origem autoimune. Com isso, associação com várias hepatopatias, principalmente aquelas de caráter autoimune como a hepatite autoimune (HAI) e a colangite esclerosante primária (CEP), e em adultos a cirrose biliar primária (CBP) tem sido relatada (NOVACEK; MIEHSLER; WRBA *et al.*, 1999; DI BIASE; COLECCHIA; SCAIOLI *et al.*, 2010; MOUNAJJED; OXENTENKO; SHMIDT *et al.*, 2011).

Sendo anormalidades hepáticas uma forma comum de manifestação extraintestinal da DC e, reconhecendo que DC e as hepatopatias autoimunes são doenças graves, que podem estar associadas e possuem alta morbidade e mortalidade, este estudo pretende avaliar a necessidade de triagem para DC em pacientes com hepatopatia autoimune. E avaliar a presença de hepatopatias autoimunes (HAI, CEP, sobreposição) nos pacientes com DC que não respondem á DIG.

1.1 OBJETIVOS

- a) Avaliar a prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes com hepatopatia autoimune;
- b) Avaliar hepatopatia autoimune em crianças e adolescentes com doença celíaca;
- c) Avaliar a presença de alteração bioquímica hepática em pacientes com diagnóstico de doença celíaca, bem como sua etiologia e evolução.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA CELÍACA

2.1.1 Introdução

Doença Celíaca (DC) é uma doença sistêmica imuno-mediada causada por uma sensibilidade ao glúten, um grupo de proteínas encontradas no trigo, em grãos como a cevada e centeio, em indivíduos geneticamente predispostos. Ocorre frequentemente em indivíduos que possuem antígeno leucocitário humano (HLA) DQ2 e/ou DQ8, tornando-os suscetíveis geneticamente para essa doença. É um processo crônico, e o tratamento efetivo é a retirada total do glúten da dieta (NEWTON; SHERREN, 2012; HUSBY *et al.*, 2012).

Em 1887, Samuel Gee, um médico inglês, descreveu uma doença intitulada por ele de “afecção celíaca” e publicou as características clínicas dessa doença que hoje corresponde a forma clássica da DC assim descrita:

Uma forma de indigestão crônica que se encontra em pessoas de todas as idades, mas que afeta principalmente crianças entre 1 e 5 anos de idade. Os sinais são fornecidos pelas fezes que são amolecidas, mas não aquosas, gordurosas e pálidas. O início da doença é geralmente gradual. Caquexia é um sintoma comum. O abdome é geralmente distendido (GEE, 1887¹ *apud* LOSOWSKY, 2008).

Porém, foi somente na Segunda Guerra Mundial que o Dr. Willem K. Dicke, pediatra holandês, relacionou “afecção celíaca” com a ingestão de trigo. Ele observou que durante o racionamento de trigo na Europa, a incidência da DC diminuiu substancialmente, e quando os estoques de trigo foram restaurados, as crianças celíacas retornaram a apresentar os sintomas, confirmando assim a importância do trigo na fisiopatologia da doença (SMITS, 1989).

A lesão celíaca que ocorre na região proximal do intestino delgado foi descrita pela primeira vez em 1954, com o advento da biópsia do intestino delgado,

¹ GEE, S. J. On the coelic affection. Saint Bartholomew Hospital, v. 24, p. 17-20, 1888.

quando então se estabeleceu as características histopatológicas da mucosa intestinal na DC (PAULLEY, 1954).

2.1.2 Epidemiologia

Atualmente sabe-se que a DC afeta pessoas de diferentes idades, raças e grupos étnicos, e pode manifestar-se sem sinais gastrointestinais. Com o aumento da sensibilidade e especificidade dos testes de sorologias, com diagnóstico em muitos pacientes com sintomas mínimos ou assintomáticos, a incidência e prevalência tem aumentado globalmente (BAI; ZEBALLOS *et al.*, 2005).

Na Europa e nos Estados Unidos a taxa de prevalência é de 1:80 a 1:300 crianças. O sexo feminino é afetado 2 vezes mais que o sexo masculino. Um grande estudo epidemiológico multicêntrico realizado por Fasano *et al.*, em 2003, com 13.145 pacientes da população geral nos EUA com diagnóstico através de biópsia, sugeriu uma prevalência de 1:133 em pacientes sem fatores de risco ou sintomas. Essa estimativa é similar a encontrada em estudos europeus (BAI; ZEBALLOS *et al.*, 2005, NEWTON; SHEREEN, 2012).

A prevalência da DC tem sido investigada em escala global. Em países não europeus a taxa de prevalência da DC é estimada em 0,5% a 1%, surpreendentemente similar a da Europa (NEWTON; SHEREEN, 2012). Uma prevalência de até 5,6% da população foi documentada em Saharawi, no norte da África (NEWTON; SHEREEN, 2012). É comum no Egito, Tunísia, Oriente Médio e sul da Ásia. É menos comum na China e Japão, onde poucos casos têm sido reportados; nesta população oriental não é comum, ou não ocorre o HLA-DQ2, e a DC é detectada em indivíduos HLA-DQ8 (BAI; ZEBALLOS *et al.*, 2005). A prevalência em alguns países é subestimada devido as dificuldades ao acesso diagnóstico ou a confusão com outras causas de diarreia crônica (Quadro 1).

No Brasil, estudos populacionais avaliando doadores de sangue demonstraram que a DC não deve ser considerada rara em nosso país. Na cidade de Brasília, observou-se que três em 2045 doadores de sangue, inicialmente rastreados por anticorpos, apresentaram atrofia vilositária total à biópsia, e conseqüentemente uma prevalência de DC de 1:681 (GANDOLFI *et al.*, 2000). Outro estudo populacional em Brasília, rastreando DC em 4405 amostras de soro de

Laboratório Clínico, encontrou biópsia de intestino delgado com alterações em 15 dos 16 indivíduos com sorologia positiva, demonstrando prevalência distinta nos adultos (1:474) e crianças (1:184). Outro estudo, na cidade de São Paulo, verificou que 45 de 3000 candidatos a doadores de sangue apresentaram anticorpo anti-transglutaminase positivo, e 14 dos 21 indivíduos que concordaram em realizar a biópsia de intestino delgado apresentaram mucosas intestinais com atrofia vilositária (Marsh tipo III), demonstrando, portanto, prevalência de DC igual a pelo menos 1 em cada 214 candidatos a doadores de sangue (OLIVEIRA *et al.*, 2007).

A verdadeira prevalência da DC é de difícil precisão, pois a incidência está aumentando devido a compreensão de que muitos pacientes são oligosintomáticos e até mesmo assintomáticos. DC é considerada um problema de saúde pública ao redor do mundo independente da nacionalidade, etnia ou faixa etária. Em 2010, estimou-se que em torno de 2,2 milhões de crianças vivem com DC ao redor do mundo. Estima-se que mais de 42.000 crianças morrem a cada ano devido DC, além disso mais de 4% das mortes por doenças diarréicas podem ser atribuídas à DC não diagnosticada (NEWTON; SHEREEN, 2012).

2.1.3 Fisiopatologia

A DC resulta da ativação de uma resposta imune, tanto humoral como celular desencadeada por um agente ambiental (glúten) em indivíduos geneticamente predispostos. Portanto, para que ocorra a DC é necessária a interação de fatores ambientais, genéticos e imunológicos.

PAÍS	PREVALÊNCIA (%)
America do Norte	
EUA	1,75-2,88
Europa	
Finlândia	1,01
Alemanha	0,20
Grã-Bretanha	0,99
Hungria	1,18
Itália	0,54-0,94
Holanda	0,51
Suécia	1,30-2,90
Ásia	
Norte da Índia	0,32-1,00
Irã	0,61
Turquia	0,47- 0,63
África	
Argélia	5,66
Tunísia	0,64
Egito	0,53
America do Sul	
Argentina	0,60
Brasil	0,54

QUADRO 1- PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA MUNDIAL

FONTE: Adaptado de Newton (2012)

2.1.3.1 Fatores ambientais – glúten

O trigo e os cereais são a base de muitas dietas ao redor do mundo, tanto pelo sucesso em termos de agricultura, como pelas propriedades físicas inerentes às suas proteínas, como a viscoelasticidade coesiva do glúten do trigo que permite obter a fermentação do pão, assim como suas propriedades de adesão. O glúten isolado pode preencher muitos outros papéis na preparação de alimentos industrializados, como espessantes. O glúten refere-se à um grupo de proteínas encontrados em grãos de trigo, cevada, centeio e aveia, que são potencialmente tóxicos e podem desencadear uma resposta inflamatória em indivíduos suscetíveis a DC. A fração destas proteínas solúveis em álcool são denominadas prolaminas, e as

insolúveis glutelinas. No caso do trigo, as prolaminas, que são a fração tóxica para os celíacos, são denominadas gliadinas; as prolaminas da cevada são as hordeínas, do centeio as secalinas e da aveia as aveninas. Existem controvérsias a respeito da toxicidade da prolamina da aveia por ela ter uma quantidade muito pequena de avenina (8% a 14% da proteína total), comparada a quantidades altas de gliadina no trigo, cerca de 40%. Além disso, Kilmartin et al demonstraram, *in vitro*, que a sequência imunogênica da gliadina não está presente na avenina (NEWTON; SHEREEN, 2012). Porém, há um risco elevado de que aveia possa ser contaminada com pequenas quantidades de gliadinas durante a colheita, armazenamento ou transporte, já que estes procedimentos são realizados onde também se manipula o trigo. Portanto, exclui-se a aveia dos celíacos porque sabe-se que qualquer quantidade de glúten pode desencadear a reação inflamatória da DC (NEWTON; SHEREEN, 2012, RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

O aleitamento materno parece ser um fator de proteção para o desenvolvimento da DC. Estudos observacionais sugerem que o risco de DC é reduzido quando a introdução do glúten na alimentação ocorre gradualmente e em vigência de aleitamento materno (AKOBENG *et al.*, 2006). Porém não está elucidado se o aleitamento materno confere proteção contra o desenvolvimento da DC, ou simplesmente atrasa as manifestações da doença, ou altera sua apresentação, como por exemplo com sintomas extraintestinais mais prevalentes (AKOBENG *et al.*, 2006, NEWTON; SHEREEN, 2012).

2.1.3.2 Fatores imunológicos

Os fatores imunológicos estão cada vez mais conhecidos na DC, enfatizando a importância do aumento do número de linfócitos intraepiteliais na mucosa dos celíacos.

Considera-se que DC esteja associada a uma resposta autoimune altamente específica contra o endomísio, uma estrutura da matriz extracelular do tecido conjuntivo do músculo liso. O antígeno endomisial foi recentemente identificado como a transglutaminase tecidual (tTG), uma enzima presente no tecido conjuntivo. A gliadina da dieta atravessa a barreira epitelial e é exposta à tTG, essa enzima é liberada por células mononucleares, fibroblastos e células endoteliais que residem

na matriz subepitelial do intestino quando há lesão tecidual. Formam-se os complexos gliadina-tTG, que são levados às células apresentadoras de antígenos que carregam o gene HLA-DQ2. As células CD4⁺ reconhecem esses peptídeos pelos seus receptores complementares tornando possível uma resposta Th1 ou Th2, com secreção de citocinas. As citocinas Th1 e o fator de necrose tumoral induzem os fibroblastos intestinais a liberarem metaloproteinases da matriz, e também podem superativar outras metaloproteínas que degradam o colágeno fibrilar, glicoproteínas extracelular e proteoglicanos, tendo papel fundamental na atrofia das vilosidades e hiperplasia de criptas. A resposta Th2 promove a maturação de células B e a expansão das células plasmáticas que produzem anticorpos IgA contra gliadina, tTG e ligação cruzada de complexos gliadina-tTg (KAGNOFF, 2007).

2.1.3.3 Fatores genéticos

Fatores genéticos estão envolvidos na patogênese da doença e são identificados pela maior frequência familiar e pela associação da DC com o locus gene HLA-DQ2 e/ou DQ8. Mais de 99% dos indivíduos com DC tem HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8, comparado a 40% da população geral. A importante associação entre os antígenos HLA e a DC está bem estabelecida. Aproximadamente 95% dos casos estão associados ao HLA-DQ2, e do restante a maioria apresenta HLA-DQ8, menos de 1% dos celíacos são DQ2 e DQ8 negativos (KAGNOFF, 2007).

Estudos com gêmeos têm sido particularmente importantes para mostrar o componente genético. Gêmeos monozigóticos possuem probabilidade de apresentarem DC de 83% a 86%, enquanto gêmeos dizigóticos mostram uma taxa de 17% a 20%. Entre irmãos HLA-idênticos a taxa de concordância é de aproximadamente 30%, demonstrando a importância dos genes HLA, mas sugerindo que outros fatores possam estar envolvidos (KAGNOFF, 2007; TRONCONE; JABRI, 2011).

Portanto, apesar da prevalência de HLA-DQ2 oscilar entre 25% a 40% na população geral, sabe-se que em torno de 4% desses indivíduos desenvolvem DC. Este fato, aliado a diferença na taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos torna os genes não associados ao HLA determinantes mais fortes de susceptibilidade à DC. Dentre esses determinantes pode-se incluir os genes

receptores de células T, os genes geradores de peptídeos e os genes imunomoduladores que codificam moléculas de adesão celular, citocinas e receptores de citocinas. Assim, o sistema antígeno leucocitário humano, HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 é necessário, mas não suficiente para desenvolver DC (KAGNOFF, 2007; TRONCONE; JABRI, 2011; NEWTON; SHEREEN, 2012).

2.1.4 Apresentação Clínica

A DC pode se manifestar em qualquer idade após a introdução do glúten a dieta. Por muito tempo, a DC foi definida por um conjunto de manifestações clínicas clássicas. Atualmente, a disponibilidade dos testes sorológicos, da genética e estudo histológico tem permitido o diagnóstico da doença em pacientes com manifestações clínicas atípicas, inclusive em assintomáticos ou apenas com sintomas extraintestinais (EVANS; SANDERS, 2012, NEWTON; SHEREEN, 2012, RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

Dentre as formas descritas estão a clássica, oligosintomática, atípica, silenciosa, latente e potencial.

2.1.4.1 Forma clássica

A descrição clínica da apresentação desta forma da DC incluem sintomas reconhecidos como síndrome de má absorção, caracterizado por sintomas gastrointestinais que iniciam após a introdução do glúten a dieta, aproximadamente aos 6 meses de idade. Estes sintomas e sinais incluem vômito, diarreia, desconforto abdominal e distensão, frequentemente acompanhado por déficit pondero estatural, atrofia muscular e perda de tecido subcutâneo, palidez cutânea decorrente da anemia por má absorção de ferro, edema devido a hipoalbuminemia e deficiência de vitaminas lipossolúveis. Pode ocorrer o que se denomina “crise da doença celíaca” que se caracteriza por diarreia explosiva, desidratação grave, letargia, desequilíbrio eletrolítico e hipotensão (EVANS; SANDERS, 2012; NEWTON; SHEREEN, 2012). Esta forma de apresentação clínica tem sido cada vez menos frequente.

2.1.4.2 Forma oligosintomática

Em alguns pacientes, as manifestações extraintestinais são predominantes, e poucos ou nenhum sintoma gastrointestinal estão presentes. Estes sintomas gastrointestinais quando presentes são inespecíficos e vagos, como constipação intestinal refratária ao tratamento, distensão abdominal, vômitos, úlceras aftosas recorrentes ou alterações das enzimas hepáticas sem causa aparente (EVANS; SANDERS, 2012, NEWTON; SHEREEN, 2012, RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

2.1.4.3 Forma atípica

Nesta forma os sintomas são extragastrointestinais. Estes pacientes são avaliados geralmente por profissionais de outras especialidades. O diagnóstico dessa forma depende de um alto índice de suspeita pelo profissional. Os pacientes com a forma atípica apresentam manifestações extragastrointestinais, como por exemplo: baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à reposição oral, anemia por deficiência de folato e vitamina B12, diminuição da densidade óssea e/ou osteoporose, estomatite aftosa de repetição, hipoplasia do esmalte dentário, artralguas ou artrites, atraso puberal, irregularidade do ciclo menstrual, esterilidade, abortos de repetição, ataxia, epilepsia (isolada ou associada a calcificação cerebral), neuropatia periférica, miopatia, manifestações psiquiátricas (depressão, autismo, esquizofrenia) e alteração da bioquímica hepática ou “hepatite celíaca” (EVANS; SANDERS, 2012, NEWTON; SHEREEN, 2012).

2.1.4.4 Forma silenciosa

Os pacientes aqui classificados são aqueles que não apresentam sinais ou sintomas da DC, mas possuem sorologia positiva para DC e a biópsia intestinal compatível com DC. Esses casos geralmente são detectados durante rastreamento nos grupos de risco. O termo “silencioso” é inadequado, pois muitos pacientes

relatam melhora na qualidade de vida após aderir á dieta isenta de glúten (EVANS; SANDERS, 2012, NEWTON; SHEREEN, 2012).

2.1.4.5 Forma latente

Aquela na qual os indivíduos que tiveram diagnóstico de DC, com histologia compatível, com recuperação total da mucosa intestinal com a adesão da dieta sem glúten, porém retornando a dieta normal não há recidiva histológica, porém na evolução poderá desenvolver novamente os sintomas e as alterações histológicas da DC (EVANS; SANDERS, 2012).

2.1.4.6 Forma potencial

Forma na qual os pacientes que nunca apresentaram histologia intestinal consistente para DC, apresentam sorologias positivas, como antiendomiso positivo. Estes pacientes possuem uma predisposição genética, especialmente HLA-DQ2, e parentes do primeiro grau com DC. Na evolução desenvolvem alterações histológicas compatíveis com DC (EVANS; SANDERS, 2012).

2.1.5 Grupos De Risco

Há diversos grupos de risco bem reconhecidos para DC. Os pacientes que são considerados como grupo de risco superam em diversas vezes a prevalência encontrada na população geral (HUSBY *et al.*, 2012; RUBIO-TAPIO *et al.*, 2013). O principal grupo de risco são os familiares de 1º grau de pacientes celíacos, com a frequência de DC cerca de 20 vezes maior do que observado na população geral (HUSBY *et al.*, 2012; RUBIO-TAPIO *et al.*, 2013).

Algumas doenças genéticas são consideradas grupos de risco para DC, como a Síndrome de Down, que apresenta prevalência de DC em mais de 16% dos pacientes. Nos pacientes com Síndrome de Williams e Síndrome de Turner a

prevalência de DC é encontrada em 9,5% e 6,4% dos pacientes, respectivamente, conforme estudos italianos (RUBIO-TAPIO *et al.*, 2013).

Os pacientes com deficiência de IgA possuem chance 10 vezes maior de apresentarem DC do que a população geral (HUSBY *et al.*, 2012; RUBIO-TAPIO *et al.*, 2013).

2.1.6 Doenças Autoimunes Associadas à Doença Celíaca

Existe uma relação entre Doença Celíaca e os genes de histocompatibilidade, especialmente os fenótipos HLAB8, HLADR3, HLADR7 e DQW2. Numerosas doenças têm sido descritas em associação com DC, e a maioria delas é de origem autoimune, associadas com alguns haplótipos dessa enteropatia (RASHTAK; MARIETTA; MURRAY, 2009; NEWTON; SILVER, 2012).

A DC ocorre entre 1,5 % a 7% dos pacientes com outras doenças autoimunes. DC na forma silenciosa tem sido encontrada em 25% dos indivíduos que são afetados por alguma doença autoimune e tem história familiar de DC (CAPRONI *et al.*, 2012).

A manifestação dermatológica mais importante na DC é a dermatite herpetiforme. Outras descritas incluem a psoríase e alopecia areata. Vitiligo, vasculites cutâneas, lúpus eritematoso, dermatomiosites, dermatoses IgA linear e pênfigo bolhoso tem sido ocasionalmente descritos (RASHTAK; MARIETTA; MURRAY, 2009; CAPRONI *et al.*, 2012). Lesões de pele características de doença autoimune podem preceder os sinais e sintomas da DC ou surgir alguns anos após o diagnóstico de DC (CAPRONI *et al.*, 2012).

A condição autoimune endocrinológica mais identificada na DC é a Diabetes melitos Tipo 1, seguida pela doença da tireóide autoimune. Já a prevalência de DC em pacientes com Diabetes melitos Tipo1 tem sido investigada intensamente, as taxas mostradas nos estudos variam de 1% até 16% (RASHTAK; MARIETTA; MURRAY, 2009; NEWTON; SHEREEN, 2012).

As doenças autoimunes da tireóide ocorrem comumente em crianças com DC. Um estudo com 90 crianças e adolescente com doença autoimune da tireóide utilizando o EMA mostrou que 7,7% dos pacientes tinham DC. Nesse mesmo

estudo, DC foi mais comum em crianças com tireoidite autoimune que em crianças com Doença de Graves (RASHTAK; MARIETTA; MURRAY, 2012).

Manifestações neurológicas ocorrem em 6% a 23% dos pacientes celíacos (FREEMAN, 2008). Estas manifestações incluem neuropatias, ataxia, epilepsia (com calcificações cerebrais), cefaléia, depressão, complicações neuromusculares, vasculites cerebrais, demência e autismo (FREEMAN, 2008). Dentre essas doenças, as mais comuns são neuropatia e ataxia, principalmente em adultos (FREEMAN, 2008). A ataxia celíaca pode manifestar-se em pacientes com sensibilidade ao glúten ou com DC (BÜRK *et al.*, 2001). Pacientes com ataxia celíaca frequentemente não apresentam sintomas gastrointestinais. Anticorpos antigliadina ou diagnóstico de DC são encontrados em 30% - 40% dos pacientes com ataxia cerebelar idiopática comparado com 12% da população geral (BÜRK *et al.*, 2001; BRUSSE; MAAT-KIEVIT; VAN SWIETEN, 2007). As convulsões são mais comuns na faixa pediátrica do que em adultos com DC, e são relacionadas com as calcificações occipitais bilaterais (BÜRK *et al.*, 2001; BRUSSE; MAAT-KIEVIT; VAN SWIETEN, 2007).

A DC está presente em 10% dos pacientes com a síndrome de Sjögren; na artrite reumatóide juvenil a DC é diagnosticada em 2,5% dos pacientes, enquanto que o anticorpo antigliadina IgG são detectados em mais de 47% dos pacientes com artrite reumatoide juvenil. A associação do lúpus eritematoso sistêmico e DC está limitada a alguns relatos de casos, porém em relato de 246 pacientes em acompanhamento por DC de 2 a 10 anos, 2,4% desenvolveram lúpus apesar da dieta isenta de glúten. A coincidência de DC e lúpus eritematoso sistêmico pode ser devido a presença de HLA- DR3 em ambas as doenças (LEBENTHAL; SHTEYER; BRANSKI, 2008) (Quadro 2).

DOENÇAS	FREQUÊNCIA DE DC
Diabete Melitos	8-10%
Hipotireoidismo	
Doença de Addison	8%
Síndrome de Sjogren	10%
Lúpus Eritematoso Sistêmico	
Esclerodermia	
Artrite Reumatóide	
Hepatite auto-imune	6%
Colangite Esclerosante Primária	3,5%
Cirroze Biliar Primária	5-10%
Miocardite dilatada idiopática	2-4%
Alopecia areata	3-4%
Psoríase	
Nefropatia por IgA	
Púrpura de Henoch-Schonlein	
Síndrome nefrótica	
Alveolitefibrosante auto-imune	
Pneumonia intersticial linfocítica	
Gastrite atrófica	
Doença de Crohn	
Colite ulcerativa	
Colite microscópica	

QUADRO 2 – DOENÇAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS À DOENÇA CELÍACA

FONTE: Adaptado de Lebenthal *et al.* (2008)

2.1.7 Diagnóstico

Devido a suas múltiplas apresentações, a suspeita clínica é de extrema importância. Ausência de sintomas gastrointestinais e o acometimento de diversos outros órgãos e sistemas nos casos não clássicos necessita da perspicácia de diversos especialistas. Através de uma anamnese detalhada e o exame físico minucioso, associado a um alto índice de suspeita, pode-se identificar quais os pacientes necessitam de investigação para DC.

Testes sorológicos de alta acurácia e outros testes diagnósticos permitem firmar o diagnóstico de DC. Os testes devem ser realizados em 2 grupos de pacientes (HUSBY *et al.*, 2012):

- Grupo 1: Crianças e adolescentes com sinais e sintomas inexplicáveis de diarreia crônica ou intermitente, déficit de crescimento, perda de peso, atraso de puberdade, amenorréia, anemia ferropriva ou megaloblástica, náuseas ou vômitos, dor e/ou distensão abdominal crônica, constipação crônica que não responde ao tratamento, fadiga crônica, úlceras orais recorrentes, estomatites e aftas recorrentes, dermatite herpetiforme, fraturas com trauma leve, osteopenia e bioquímica hepática alterada (HUSBY *et al.*, 2012; RUBIO-TAPIO *et al.*, 2013).
- Grupo 2: Crianças e adolescentes assintomáticos com risco aumentado para DC, como aqueles que possuem parentes do primeiro grau com DC ou doenças associadas e/ou doenças autoimune relacionadas a DC como diabetes melitus tipo 1, síndrome de Down, doença autoimune da tireóide, síndrome de Turner, síndrome de Williams, deficiência de IgA e doença autoimune hepática (NEWTON; SHEREEN, 2012) (Quadro 3).

2.1.7.1 Testes sorológicos específicos

Os testes sorológicos disponíveis são de 2 tipos: os que detectam anticorpos contra proteínas do alimento ingerido, anticorpo antigliadina e aqueles que detectam autoanticorpos, antiendomísio e antitransglutaminase tecidual.

Os testes sorológicos devem ser realizados após a determinação dos níveis de imunoglobulinas, pois 12% dos celíacos apresentam deficiência de IgA e poderão ter resultados falso-negativos. Nesses casos há necessidade de serem realizados testes com IgG (HUSBY *et al.*, 2012).

Os anticorpos antigliadinas são determinados por enzimaímoensaio (ELISA). Os marcadores IgG são mais sensíveis (sensibilidade 62% a 96% e especificidade 63% a 97%) e os marcadores IgA mais específicos (sensibilidade 46% a 92% e especificidade 83% a 92%). Porém, podem ser identificados em indivíduos normais, com outras doenças autoimunes, como alergia alimentares e inclusive enteroparasitoses.

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS	MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais
Dor abdominal recorrente	Estomatite aftosa
Distensão abdominal/ inchaço	Hipoplasia do esmalte dental
Diarreia crônica ou recorrente	Anemia
Constipação	Aminotransferases elevadas
Vômito	Dermatite herpetiforme
Anorexia	Estatuta baixa/ déficit de crescimento
Perda de peso	Atraso de puberdade
Déficit de crescimento	Baixa densidade de mineral ósseo/ osteoporose
Condições associadas	Síndromes genéticas associadas
Diabetes melitus tipo I	Síndrome de Down
Tireoidite auto-imune	Síndrome de Turner
Artrite reumatoide juvenil	Síndrome de William
Hepatite auto-imune	Deficiência de IgA
História familiar de DC	

QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DC NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA E INDICAÇÕES PARA RASTREAMENTO

FONTE: Adaptado de Newton; Shereen (2012)

Atualmente, o anticorpo contra peptídeo de gliadina deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos, nas quais os outros testes sorológicos podem ser falso-negativos (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

O endomísio é o tecido conjuntivo que envolve as fibras do músculo liso. Os anticorpos antiendomísio são detectados por técnica de imunofluorescência indireta, que necessita da avaliação de um examinador, portanto, o teste é observador dependente, tem custo mais elevado e mais trabalhoso, mas sua sensibilidade e especificidade para detectar DC é muita alta (sensibilidade IgA 83% a 100% e especificidade 98% a 100%). Sua acurácia pode ser menor em crianças abaixo de 2 anos (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

O alvo da resposta autoimune específica para DC é a transglutaminase tecidual e a determinação de anticorpos contra a transglutaminase é realizada através da técnica de ELISA, automatizado, que independe de observador e tem sensibilidade e especificidade semelhante ao EMA (sensibilidade 96% e especificidade 98%). A *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) e o Protocolo Clínico e Diretrizes

Terapêuticas da Doença Celíaca- Sistema Único de Saúde - recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria orientam a pesquisa de anticorpo anti-tTG IgA como teste inicial para rastreamento da DC (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013; BELTRAME, 2009).

Caso os testes sorológicos sejam todos negativos, mas existam sinais e sintomas sugestivos de DC, a biópsia de intestino delgado e testes para HLA-DQ2 e DQ8 são recomendados (HUSBY *et al.*, 2012, RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

2.1.7.2 Biópsia e histopatologia

Apesar dos testes sorológicos apresentarem boa acurácia, não são 100% perfeitos. Assim, a biópsia de intestino delgado é padrão-ouro para confirmar o diagnóstico de DC. Os achados na biópsia não são patognomônicos de DC, precisam ser correlacionados com os sinais e sintomas e com a sorologia, pois atrofia vilositária em crianças pode ser encontrada em alergias alimentares, giardíase, infecção crônica e recorrente do trato gastrointestinal, desnutrição proteica, enteropatias autoimunes, na doença enxerto contra hospedeiro e imunodeficiências, como HIV (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013) (Quadro 4).

Os achados macroscópicos do intestino delgado durante a endoscopia podem fornecer uma indicação para a biópsia intestinal e incluem “pregas em fatias”, com fissuras e aspecto em mosaico, pregas achatadas, pregas de tamanho reduzido e/ou que desaparecem com a insuflação máxima do endoscópio. Esses achados endoscópicos não são encontrados em todos pacientes com DC, sua ausência não descarta o diagnóstico, e vários fragmentos do duodeno devem ser coletados durante o procedimento porque as alterações microscópicas da DC podem ocorrer em placas, isto é, áreas íntegras em meio às áreas alteradas. Deve-se coletar 2 fragmentos do bulbo duodenal, o que aumenta a positividade em 10% e 3 a 4 fragmentos da porção final do duodeno (MURRAY *et al.*, 2008, RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

Sabe-se que o desenvolvimento das lesões ocorre de forma gradativa, com variados achados histopatológicos, descritos por Marsh em 1992 (RUBIO-TUPIA *et*

al., 2013), e posteriormente modificada por Oberhuber *et al.*² (apud RUBIO-TUPIA *et al.*, 2013) (Quadro 5). Seu uso é recomendado pelas sociedades de gastroenterologias como forma de uniformizar os relatórios dos patologistas, avaliando a proporção de vilosidades e criptas e a presença de graus de atrofia e infiltrado inflamatório.

A biópsia intestinal há muito tem sido considerada o padrão-ouro para diagnóstico de DC, entretanto, recentemente o valor dos anticorpos específicos e o sistema HLA estão sendo sugeridos para fins diagnósticos, já que o diagnóstico da DC não depende somente dos achados na biópsia, mas também da clínica e das informações dos familiares. O consenso europeu da *ESPGHAN* de 2012 propõe que pode-se evitar a biópsia intestinal em crianças que apresentam os seguintes critérios: sintomas característicos de DC, tTGA maior que 10 vezes o limite superior do valor normal, EMA positivo, confirmado por amostras de sangue diferentes e HLA-DQ8 positivo.

Já o consenso norte americano *ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease*, publicado em 2013, é ainda conservador reforçando a necessidade da biópsia para o diagnóstico. A *ACG* recomenda que HLA- DQ2 e o DQ8 não sejam usados de rotina para diagnóstico de DC, mas em situações específicas e controversas como: pacientes com histologia intestinal inconclusiva, em pacientes com sorologias negativas com DIG, pacientes com sorologias específicas para DC e histologia intestinal discrepantes, em pacientes com suspeita de DC refratária apesar da DIG e em pacientes com Síndrome de Down (BELTRAME, 2009; RUBIO-TUPIA *et al.*, 2013).

² OBERBUBER G, GRANSDITSCH G. VOLGELSANG H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur. J.Gastroentel. Hepatology*, v.11, p. 1185-1194, 1999.

CAUSAS
Super crescimento bacteriano
Enteropatia auto-imune
Hipogamaglobulinemia
Enteropatia associada a drogas (ex: olmesartan)
Doença de Whipple
Síndrome de Zollinger – Ellison
Colagenoses
Doença de Crohn
Enteropatia eosinofílica
Linfoma intestinal
Enterite infecciosa (ex: giardíase)
Doença do enxerto contra hospedeiro
Desnutrição
Enteropatia na síndrome da imunodeficiência adquirida
Tuberculose intestinal

QUADRO 4 - OUTRAS CAUSAS DE ATROFIA VILOSITÁRIA EM DUODENO

FONTE: Rubio – Tapia *et al.* (2013)

GRAU	PADRÃO	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
Marsh 0	Pré-infiltrativo	Mucosa normal
Marsh 1	Infiltrativo	Linfocitose intraepitelial*
Marsh 2	Hiperplásico	Marsh 1 + hiperplasia de criptas
Marsh 3	Destrutivo	Marsh 2 + atrofia vilositária
Marsh3a		Atrofia parcial dos vilos
Marsh3b		Atrofia subtotal dos vilos
Marsh3c		Atrofia total dos vilos

QUADRO 5 - CLASSIFICAÇÃO DE MARSH MODIFICADO POR OBERTHUBER *et al.*

*NOTA: linfocitose intraepitelial definido como mais que 40 linfócitos intraepiteliais em 100 enterócitos

FONTE: Adaptado de Rubio – Tapia *et al.* (2013)

2.1.8 Tratamento

O tratamento da DC deve ser iniciado somente após o diagnóstico ficar bem estabelecido. Não se deve realizar testes terapêuticos com a remoção do glúten da

dieta antes de se firmar o diagnóstico, pois tal medida apenas dificulta e atrasa o diagnóstico.

A dieta sem glúten é a única terapêutica na DC, levando a melhora dos sintomas em algumas semanas. O paciente deve sempre ficar atento ao consumo de produtos industrializados, estes devem conter no rótulo a presença ou não de glúten por lei (lei federal número 8.543, ano 1992) (BELTRAME, 2009).

Um grande problema na condução da dieta é a possibilidade de contaminação de outros alimentos com glúten. Isso pode ocorrer em diversas ocasiões: nas fazendas onde diversos cereais são plantados, em moinhos onde os grãos são processados, em armazéns onde os alimentos são vendidos a granel e, evidentemente, nos restaurantes.

É necessário destacar que as deficiências nutricionais decorrentes da má-absorção dos macro e micronutrientes devem ser diagnosticadas e tratadas. As deficiências mais comumente encontradas são a deficiência de ferro, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D e cálcio. A determinação da densidade mineral óssea para detectar osteoporose também deve ser realizada. Deve-se avaliar a necessidade de correção medicamentosa destas alterações (NEWTON; SHEREEN, 2012).

O importante é o esclarecimento do paciente e da família do celíaco sobre a doença, o tratamento e as complicações decorrentes da não adesão à terapêutica. O acompanhamento dos celíacos requer equipe multidisciplinar que inclui médico, nutricionista, psicólogos, grupos de apoio a celíacos, e principalmente o envolvimento do próprio paciente e sua família. O acompanhamento com monitorização da adesão à dieta e do estado nutricional, associado ao apoio psicológico são fundamentais para o sucesso do tratamento e sua manutenção (NEWTON; SHEREEN, 2012).

As seguintes recomendações para a abordagem dos pacientes celíacos formam o termo em inglês *CELIAC*:

- **C**onsultas com nutricionistas especializados;
- **E**ducação a respeito da doença;
- **L**onga adesão à dieta isenta de glúten;
- **I**dentificação e tratamento das deficiências nutricionais;
- **A**cesso à um grupo de apoio;
- **C**ontínuo acompanhamento por equipe multidisciplinar.

2.1.9 Perspectivas futuras de tratamento

Existe atualmente um crescente interesse na busca de alternativas terapêuticas, incluindo opções não dietéticas como suplementação enzimática, correção dos defeitos da barreira intestinal contra a entrada do glúten, inibidores da transglutaminase tecidual e bloqueio da apresentação da gliadina pelo sistema HLA.

Dentro das estratégias enzimáticas está o uso de enzima oral - proli-endopeptidases - capaz de clivar os peptídeos imunogênicos do glúten e a utilização de lactobacilos para a fermentação do pão com propriedades de digerir os peptídeos tóxicos do glúten antes da ingestão. A dificuldade destas estratégias está na obrigatoriedade da quebra completa do glúten necessária para sua utilização terapêutica (SCHUPPAN; JUNKER; BARISANI, 2009; LEMER, 2010)

A produção de anticorpos monoclonais para diminuir a resposta inflamatória inclui os inibidores da transglutaminase tecidual, responsável pela potencialização da estimulação do sistema imune e inibidores HLA-DQ2 e DQ8 que preveniriam a apresentação de peptídeos do glúten às células T. Porém, o custo benefício da utilização de anticorpos monoclonais não justifica seu uso terapêutico. Essa estratégia também não é isenta de efeitos colaterais quando comparada a dieta. Estudos dirigidos a imunorregulação da resposta imune ou tolerância ao glúten estão sendo desenvolvidos (LEMER, 2010).

Essas terapêuticas melhorariam a qualidade de vida dos pacientes celíacos principalmente no convívio social, porém essas estratégias precisam ser seguras, efetivas e, principalmente, economicamente viáveis para que todos os celíacos tenham acesso, o que no momento ainda não é possível. Portanto, a dieta isenta de glúten ainda é o alicerce do tratamento (LEMER, 2010).

2.1.10 Envolvimento Hepático na Doença Celíaca

Dentre as desordens gastrointestinais descritas na DC, estão as hepatites associadas a DC. A mais comum é a “hepatite celíaca”, que é caracterizada por aumento nos níveis séricos das transaminases. Esta forma de hepatite responde a dieta isenta de glúten. A doença celíaca também está associada a doenças

hepáticas autoimunes como HAI, CEP e CBP e a dieta isenta de glúten não leva a remissão destas doenças (KAUKINEN *et al.*, 2002).

2.1.10.1 Hepatite celíaca

O comprometimento reversível do fígado e com gravidade variável é descrito em adultos e crianças durante a fase ativa da DC e é denominada “hepatite celíaca”. Um distúrbio moderado da função hepática, caracterizado por elevação de aminotransferases, com bilirrubinas e gamaglutamiltransferase normais, foi observado em 42% dos adultos e 54% das crianças (DI BIASE *et al.*, 2010). Um estudo realizado em crianças demonstrou que a lesão hepática ocorre não somente com a intolerância ao glúten, mas também com intolerância a outras proteínas alimentares, especialmente quando há lesões moderadas ou graves da mucosa intestinal. Esses achados favorecem a hipótese de que a lesão hepática na DC está associada com a lesão da mucosa intestinal e pode ser causada não somente por reações imunes, mas também por substâncias tóxicas endógenas ou exógenas, absorvidas pelo intestino (KAUKINEN *et al.*, 2002; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007; DI BASE *et al.*, 2010). É possível, também, que a lesão hepática ocorra secundariamente à desnutrição geral ou específica. Essa situação tem levado alguns autores a estudar a possibilidade de tratamento que envolve o restabelecimento da mucosa intestinal, a fim de melhorar as alterações hepáticas (RUBIA-TAPIA; MURRAY, 2007; VOLTA, 2009).

Outra hipótese para fisiopatologia da lesão hepática na DC é a reação autoimune secundária à inflamação da mucosa intestinal, pois a transglutaminase é encontrada em vários tecidos, inclusive no fígado, e recentemente tem sido demonstrado que antitransglutaminase IgA pode alcançar a transglutaminase do fígado causando a lesão hepática (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007). A pré-disposição genética parece ter papel importante na progressão da lesão hepática, podendo envolver apenas um quadro de hipertransaminasemia transitório ou favorecer a evolução para desordem hepática autoimune (KAUKINEN *et al.*, 2002, RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007, MOUNAJJED *et al.*, 2011, RIOS *et al.*, 2012).

Na maioria dos pacientes, as enzimas hepáticas normalizam dentro de 12 meses de exclusão do glúten na dieta; a persistência desses níveis de

aminotransferases alterados após a introdução da dieta específica necessita de investigação, devido à possibilidade de lesões hepáticas relacionadas a infecções virais ou doença autoimune sistêmica. Nos casos de hepatite celíaca que se tem realizado a biópsia hepática, as alterações histológicas são leves e inespecíficas, com hiperplasia das células de Kupffer, infiltrado de células mononucleares, esteatose e fibrose discreta (VOLTA, 2009).

Nos doentes celíacos que apresentam alterações das transaminases e normalizam após a dieta isenta de glúten é confirmada a injúria hepática secundária a DC (VOLTA, 2009). Em 10% a 20% destes pacientes, após dois ou mais anos de dieta isenta de glúten, podem novamente ocorrer alterações de transaminases devido ao metabolismo hepático induzido por altas quantidades de gordura contidas em alimentos isento de glúten, por essa razão a bioquímica hepática deve ser anualmente verificada, principalmente em pacientes com DC acima do peso (VOLTA, 2009).

2.1.10.2 Hepatopatias autoimunes na doença celíaca

Em crianças, casos de hepatite autoimune (HAI) e/ou de colangite esclerosante primária (CEP) tem sido descritos em associação à DC (NEWTON; SHEREEN, 2012). Dois estudos descobriram que pacientes com HAI tem uma prevalência de DC de 4% - 6,4%. Poucos destes pacientes tem as manifestações clínicas clássicas da DC. Eles tendem a terem sintomas inespecíficos como cansaço e mal-estar (VENTURA; MAGAZZÚ; GRECO, 1999, DI BIASE *et al.*, 2010).

A associação entre DC e colangite esclerosante primária é menor do que com outras doenças hepáticas autoimunes. A DC é descrita em 2 a 3% dos pacientes com CEP. Em um estudo populacional com aproximadamente 14.000 pacientes com DC, CEP foi encontrado em 0,19%, uma prevalência maior do que na população geral. A associação entre DC e CEP provavelmente é devido ao fator genético compartilhado ao sistema HLA-DQ2 (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007).

Em adultos, recentemente, foi descrita uma prevalência elevada de DC associada às doenças autoimunes dos ductos biliares, como a cirrose biliar primária, colangite autoimune e colangite esclerosante primária (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007).

2.2 HEPATOPATIA AUTOIMUNE

2.2.1 Hepatite Autoimune

2.2.1.1 Introdução

A hepatite autoimune é uma doença necroinflamatória progressiva do fígado, caracterizada histologicamente por hepatite de interface, infiltração linfocitária intrahepática, hipergamaglobulinemia e autoanticorpos no sangue, que resulta de uma interação complexa entre fatores desencadeantes e predisposição genética, autoantígenos e mecanismo imuno-reguladores (DE TOMMASO; PORTA, 2009). Os autoanticorpos envolvidos incluem anticorpo antinuclear, anticorpo antimúsculo liso, anticorpos antimicrosomal fígado-rim 1 e antimitocondrial.

A HAI foi descrita inicialmente por Waldenstrom³ (*apud* LIBERAL *et al.*, 2013) em 1950, que observou uma forma crônica de hepatite acometendo mulheres jovens com icterícia, elevação da gamaglobulina e amenorréia, e que eventualmente evoluía para cirrose. Em 1956, Mackay *et al.*⁴ (*apud* LIBERAL *et al.*, 2013) encontraram a presença de anticorpo antinuclear (anticorpo positivo em lúpus eritematoso) nestes pacientes, e surgiu o conceito de autoimunidade como etiologia, sendo proposto então o termo “hepatite lupóide”. Waldenstrom³ (*apud* LIBERAL *et al.*, 2013) também descreveu o efeito benéfico do corticosteróide nestes pacientes e relatou a primeira doença hepática crônica que poderia ser controlada com tratamento medicamentoso.

A HAI pode ser classificada em 2 subtipos: HAI tipo I e HAI tipo II. A classificação baseia-se na presença de autoanticorpos não orgãos específicos. HAI tipo I é caracterizada pela presença do anticorpo antinuclear (ANA) e/ou anticorpo antimúsculo liso (AML), HAI tipo II é caracterizada pelo anticorpo contra fração microsomal fígado/rim (LKM) tipo 1 e/ou anti LKM tipo 3 e/ou anticitosol hepático (LIBERAL *et al.*, 2013).

³ WALDENSTROM, J. Leber, blutproteine und Nahrungseiweiss. Deutsch Gesellsch Verdau Stoffwechselkr, v. 15, p. 113-121, 1950.

⁴ MACKAY, I. R.; TAFT, L.I.; COWLING, D. C. Lupoid hepatitis. Lancet, v. 2, p. 1323-1326, 1956.

2.2.1.2 Epidemiologia

A HAI é rara; sua incidência na Europa é estimada entre 0,8 a 1,9 por 100.000 habitantes com prevalência de 11,6 a 17 por 100.000 habitantes (MANNNS *et al.*, 2010). Na Europa Ocidental a prevalência é estimada entre 50 - 200 casos por um milhão de habitantes. No EUA corresponde a 20% dos casos de hepatites crônicas entre a população caucasiana (LIBERAL *et al.*, 2013). Nos países onde as hepatites B e C são endêmicas, como na Ásia e na África, a incidência de HAI parece ser bem menos significativa (STRASSBURG, 2010; LIBERAL *et al.*, 2013).

No Brasil, apesar de poucos estudos terem sido realizados, a HAI é responsável por 5% a 19% dos diagnósticos de doenças hepáticas dos principais centros de gastroenterologia do país, e por cerca de 5% dos casos de pacientes em lista de transplantes (DE TOMMASO; PORTA, 2009). A HAI tem dois picos de incidência, um ocorre na adolescência e outro aos 35-40 anos de idade.

No *King's College Hospital*, centro de referência em hepatologia pediátrica houve um aumento de sete vezes na incidência de ambos os tipos de HAI na última década. HAI representa aproximadamente 10% de cada 400 novos pacientes pediátricos nesse centro, sendo 2/3 de HAI tipo 1 e 1/3 de HAI tipo 2, e com predominância no sexo feminino, com taxa de 3,6:1 (GOSSARD; LINDOR, 2012).

2.2.1.3 Fisiopatologia

Várias alterações imunológicas parecem ser responsáveis pelas lesões hepáticas da HAI. A presença de infiltrado inflamatório por plasmócitos e linfócitos, principalmente em espaços portais e periportais, reforça o papel da resposta imunológica responsável pelo dano hepático (HENEGHAN; KRIESE, 2011; LIBERAL *et al.*, 2013).

O dano hepático é dirigido por linfócitos CD4+, que reconhecem um antígeno próprio, um peptídeo. Para desencadear a resposta autoimune, os peptídeos localizados em células apresentadoras de antígeno da linhagem monócito/macrófago, são acoplados a uma molécula de HLA, apresentando-os às células T auxiliares (Th0), sendo assim ativadas e iniciando uma cascata de

eventos imunológicos determinados pelas citocinas prevalentes no microambiente e pela natureza do antígeno. Na presença de macrófagos que produzem IL-12, as células Th1 secretam IL-2 e IFN- γ , que por sua vez ativam macrófagos, aumentando assim a expressão de moléculas de HLA de classe I e induzem a expressão de HLA de classe II sobre os hepatócitos, tornando-os capazes de apresentar o autoantígeno as células CD4+ e perpetuar o ciclo de reconhecimento imune. As células T diferenciadas produzem IL-4, IL-5 e IL-10, induzindo a produção de autoanticorpos pelos linfócitos B e plasmócitos ativados (STRASSBURG, 2010; LIBERAL *et al.*, 2013).

Pela reação autoimune, os hepatócitos são destruídos pela citotoxicidade dos linfócitos T citotóxicos por lise devido a ação das citocinas pelos anticorpos ligados ao complemento e pelas células natural *killer* (LTNK). Os hepatócitos cobertos pelos autoanticorpos podem ser destruídos pela ação do sistema complemento ou pelo receptor Fc dos anticorpos ligados aos LTNK. O processo de reconhecimento de autoantígeno é estritamente controlado por mecanismos regulatórios, representados pelas células T regulatórias CD4+ e CD25+. No processo de lesão as células T regulatórias diminuem em número e função, gerando desregulação na modulação da proliferação das células Th2, com aumento da produção de citocinas e facilitando o dano hepático (STRASSBURG; MANNS, 2011; LIBERAL *et al.*, 2013).

A hipergamaglobulinemia que pode ocorrer em até 80% dos pacientes com HAI deve-se ao aumento policlonal de imunoglobulinas com predomínio da fração IgG, e valores normais para as frações IgA e IgM (HENEGHAN; KRIESE, 2011; LIBERAL *et al.*, 2013).

A predisposição genética está associada ao complexo de histocompatibilidade (MHC) classe II, mais especificamente com o antígeno leucocitário humano HLA-DR. Na Europa e América do Norte, a susceptibilidade na HAI tipo I está associada ao HLADR3 (DRB1*0301) e DR4 (DRB1*0401). Contudo, achados distintos foram encontrados em grupos étnicos de diferentes regiões. No Japão e em adultos na Argentina está associado a DR (B1*0405), no México a DR (B1*0404), e nas crianças na Argentina e no Brasil ao HLA-DR (B1*1301). No Brasil foi observado uma associação secundária com HLA-DR (B1*0301). Na HAI tipo 2 a susceptibilidade está associada ao HLADR7 (DRB1*0701) e DR3 (DRB1*0301) (DE TOMASSO; PORTA, 2009; STRASSBURG, 2010; GOSSARD; LINDOR, 2012).

2.2.1.4 Apresentação clínica

O fenótipo da HAI é variável, alguns pacientes apresentam múltiplos sintomas inespecíficos, incluindo letargia, artralgia em pequenas articulações, náuseas, vômitos, anorexia, perda de peso, fadiga, dor abdominal, prurido e rash cutâneo, porém cerca de 25% dos pacientes são assintomáticos, e a suspeita diagnóstica ocorre devido a exames de rotina alterados (HENEGHAN; KRIESE, 2011, LIBERAL *et al.*, 2013).

As formas mais frequentes de apresentação na população pediátrica são a síndrome da hepatite aguda e a insuficiência hepática fulminante ou subfulminante. Dez a 15% dos casos podem apresentar hepatomegalia, esplenomegalia ou pequeno aumento das transaminases (GLEESON; HENEGHAN, 2010). Manifestações de doença hepática crônica como aranhas vasculares, eritema palmar e circulação colateral podem estar presentes. Em muitos pacientes, a hepatomegalia de consistência endurecida pode ser encontrada. Esplenomegalia secundária a hipertensão portal é vista em 50% dos casos, e sangramento gastrointestinal pode ocorrer como complicação da hipertensão portal. Icterícia é frequente ao diagnóstico ou reportada na história em 50% das crianças (ALVAREZ, 2006).

2.2.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico de HAI é baseado na presença de níveis aumentados de transaminases e IgG, positividade de autoanticorpos circulantes e na histologia com hepatite de interface (ALVAREZ, 2006).

A positividade dos autoanticorpos é importante, mas podem estar presentes em outras doenças hepáticas infecciosas como hepatite B ou C e reumatológicas. Na apresentação de hepatite aguda, causas virais ou tóxicas precisam ser excluídas. Em pacientes adolescentes em uso do antibiótico minociclina para tratamento de acne severa, é comum a síndrome da hepatite autoimune-*símile* que melhora após a suspensão do antibiótico. Nível sérico de ceruplasmina, cobre urinário e hepático necessitam ser avaliados para exclusão de doença de Wilson e

dosagem de α -1 antitripsina para afastar deficiência α -1 antitripsina (ALVAREZ, 2006; LIBERAL *et al.*, 2013).

A elevação dos níveis séricos das transaminases pirúvica e oxalacética e da gamaglobulina são as principais manifestações bioquímicas da HAI. Os valores usualmente estão entre 1,5 a 3 vezes acima dos valores normais, mas podem exceder a 1000 IU/l na HAI aguda (HENEGHAN; KRIESE, 2011). Os níveis de gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina são pouco elevados. Hiperbilirrubinemia, assim como os níveis de albumina diminuídos e o tempo de protrombina prolongado podem ocorrer no período de atividade inflamatória, ou quando o paciente encontra-se em falência hepática (HENEGHAN; KRIESE, 2011).

Para uniformizar e melhor definir o diagnóstico da HAI, um grupo de hepatologistas internacionais estabeleceu critérios diagnósticos e também elaborou um sistema de escore que permitiu caracterizar a HAI como provável ou definitiva (Quadro 6). O paciente apresenta diagnóstico definitivo quando pontua mais do que 15 no período pré-tratamento e mais do que 17 após avaliação da resposta ao tratamento. Esse escore apresenta sensibilidade de 97% a 100% e especificidade de 60%, porém é falho para diagnosticar a sobreposição de HAI com CEP (GLEESON; HENEGHAN, 2010).

Em 2008, Hennes *et al.* sugeriram novo sistema de escore simplificado utilizando somente quatro variáveis independentes: histologia, autoanticorpos, níveis de IgG e exclusão de hepatite viral (Quadro 7). Ocorre o diagnóstico provável quando a soma for maior ou igual a 6, com sensibilidade de 88% e 97% de especificidade e definitivo quando a soma for maior ou igual a 7, com sensibilidade 81% e 99% de especificidade, porém esse escore não está validado em estudos prospectivos (ALVAREZ, 2006; GLEESON; HENEGHAN, 2010; STRASSBURG; MANN, 2011; LIBERAL *et al.*, 2013).

2.2.1.6 Biopsia e Histologia

A histologia hepática é essencial para o diagnóstico, porém não tem uma alteração patognomônica, mas existem alguns aspectos característicos da HAI, como a hepatite de interface com presença de infiltrado linfoplasmocitário - com predomínio de plasmócitos - que agride a placa limitante e invade o parênquima

hepático, bem como a presença de rosetas hepatocitárias (GLEESON; HENEGHAN, 2010; LIBERAL *et al.*, 2013;). Casos mais graves, com falência hepática, apresentam maior intensidade de hepatite de interface, desarranjo lobular, necrose hepatocitária e necrose submáçica. A fibrose hepática, em graus variados, está presente ao diagnóstico na maioria das vezes (GLEESON; HENEGHAN, 2010; GOSSARD; LINDOR, 2012; LIBERAL *et al.*, 2013).

2.2.1.7 Tratamento

O objetivo do tratamento é induzir remissão completa e manter o controle definitivo da doença. O tratamento consiste em imunossupressão com prednisona como única droga ou associado a azatioprina (GLEESON; HENEGHAN, 2010; STRASSBURG; MANN, 2011; GOSSARD; LINDOR, 2012).

A prednisona é administrada na dose de 1-2 mg/kg/dia, dose máxima de 60mg/dia. A corticoterapia é retirada de modo gradativo, após a indução da remissão (GLEESON; HENEGHAN, 2010; GOSSARD; LINDOR, 2012).

A azatioprina associada com prednisona, na dose de 1,5 a 2mg/kg/dia está associada a menor ocorrência de efeitos colaterais, 10% comparado a 44% quando se utiliza a prednisona como monoterapia. O corticóide, isoladamente, é a melhor escolha nos casos de alterações hematológicas, citopenias ou antecedentes de doenças malignas (GLEESON; HENEGHAN, 2010; GOSSARD; LINDOR, 2012).

A normalização da bioquímica hepática ocorre dentro de 6 a 9 meses após o início da terapia em 75% a 90% dos pacientes (GLEESON; HENEGHAN, 2010; GOSSARD; LINDOR, 2012).

PARÂMETROS	FATOR	ESCORE
Sexo	Feminino	+2
Relação FA/TGO (ouTGP)	>3	-2
	<1,5	+2
Gama-globulina ou IgG(x limite superior normal)	>2	+3
	1,5-2,0	+2
	1,0-1,5	+1
	<1,0	0
FAN, AML, anti-LKM1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores de hepatite viral ativa	Positivo	-3
	Negativo	+3
Drogas Hepatóxicas	Sim	-4
	Não	+3
Alcool	<25g/dia	+2
	>60g/dia	-2
Doençautoimune concomitante	Qualquer doença autoimune não hepática	+2
Outros autoanticorpos	Anti-SLA/LP, actina, LC1, p-Anca	+2
Alterações histológicas	Hepatite de interface	+3
	Plasmócitos	+1
	Rosetas	+1
	Nenhum das acima	-5
	Alterações biliares	-3
	Outras alterações	-3
HLA	DR3 ou DR4	+1
Resposta terapêutica	Remissão	+2
	Remissão com recaída	+3
Escore pré-tratamento		
Diagnóstico definitivo		>15
Diagnóstico provável		10-15
Escore pós tratamento		
Diagnóstico definitivo		>17
Diagnóstico provável		12 – 17

QUADRO 6 - SISTEMA DE ESCORE REVISADO PARA O DIAGNÓSTICO DE HAI DE ACORDO COM GRUPO INTERNACIONAL DE HAI, 1999

FONTE: Alvarez *et al.* (1999)

VARIÁVEL	RESULTADO	PONTUAÇÃO
ANA ou SMA	≥ 1/40	1
ANA ou SMA	≥ 1/80	
LKM	≥ 1/40	2
SLA	Positivo	
IgG > limite superior da normalidade		1
IgG > 1,1x limite superior da normalidade		2
Histologia hepática	Compatibilidade com HAI	1
	Típica de HAI	
Hepatite viral	Ausente	2
Interpretação – Diagnóstico provável = 6 / Diagnóstico definitivo ≥ 7		

QUADRO 7 – CRITÉRIOS SIMPLIFICADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE HAI, 2008

FONTE: Hennes *et al.* (2008)

2.2.2 Colangite Esclerosante Primária

2.2.2.1 Introdução

A CEP é uma doença hepática crônica colestática caracterizada por inflamação e fibrose progressiva dos ductos biliares intra e/ou extrahepáticos, com formação de estreitamento multifocais dos ductos biliares. É uma doença imunomediada, progressiva e, que evolui para cirrose, hipertensão portal e descompensação hepática na maioria dos pacientes (CHAPMAN *et al.*, 2010). Cerca de 10% a 30% dos pacientes podem desenvolver colangiocarcinoma (ALVAREZ *et al.*, 2006; MACFAUL; CHAPMAN, 2006; CHAPMAN *et al.*, 2010). A CEP apresenta associação com o antígeno HLA–DR3, DR6 DR 2, e frequentemente, com doença inflamatória intestinal e algumas doenças autoimunes, como doença celíaca, diabetes melitos e a HAI (ALVAREZ *et al.*, 2006).

2.2.2.2 Epidemiologia

A epidemiologia da CEP na população não está bem definida. Uma revisão sistemática envolvendo 8 estudos americanos e europeus, estimou uma incidência

de 0,77 por 100.000 pessoas ao ano, porém houve diferenças importantes entre os estudos (LEVY; LINDOR, 2006). Na faixa pediátrica ela é provavelmente subestimada, tanto devido à variedade na apresentação clínica, incluindo a proporção de assintomáticos, quanto pela dificuldade diagnóstica. O diagnóstico de CEP é relativamente raro no Brasil, sendo responsável por menos de 1% a 5% de todos os casos de doença crônica parenquimatosa de fígado requerendo transplante hepático no país. Acomete preponderantemente adultos jovens, porém pode acometer qualquer faixa etária, inclusive neonatos e é mais predominante no sexo masculino na proporção de 2:1 (DE TOMASSO; PORTA, 2009).

2.2.2.3 Fisiopatologia

A CEP é considerada doença colestática imunomediada de etiologia multifatorial e poligênica. A importância dos fatores não imunológicos permanece controversa, mas a hipótese é que o processo possa ser desencadeado por infecções, toxinas ou injúrias isquêmicas em indivíduos geneticamente predispostos (ALVAREZ *et al.*, 2006).

Anormalidades da imunidade humoral e celular são relatadas, como hipergamaglobulinemia, com elevação de IgM e também de IgG, formação de imunocomplexos, ativação do complemento e diminuição total de linfócitos T. A positividade para alguns anticorpos, como anticorpos de neutrófilos anticitoplasma (p-Anca, *antineutrophilscyttoplasmicantibodies*), é de cerca de 80% dos pacientes com CEP. A positividade para anticardiolipina e anticorpo anti-*Saccaromycescerevisae* (ASCA) é menos freqüente (ALVAREZ *et al.*, 2006).

Devido à frequente associação com doença inflamatória intestinal (DII), tem se considerado que a CEP possa ser uma complicação extraintestinal desta desordem. A hipótese proposta é de que a CEP é mediada por células T de memória ativadas originalmente no intestino (ALVAREZ *et al.*, 2006; MAGGS; CHAPMAN, 2007). As células T de memória precisam ser recrutadas no fígado para assim desencadarem a inflamação hepática. Recentemente, alguns grupos têm demonstrado que expressões aberrantes de CCL25 (citocina intestinal específica) são responsáveis em direcionar ao fígado essas células T de memória, levando a sua

aderência e acúmulo no endotélio do trato biliar e desencadeando o dano biliar (ALVAREZ *et al.*, 2006; MAGGS; CHAPMAN, 2007).

Outra hipótese descrita é que infecções no trato digestório provocariam quebra da barreira intestinal levando bactérias para a circulação portal, onde os produtos bacterianos desencadeariam a inflamação no trato biliar levando ao desenvolvimento da CEP (ALVAREZ *et al.*, 2006; MACFUL; CHAPMAN, 2007).

2.2.2.4 Apresentação clínica

A maioria dos pacientes com CEP são assintomáticos no momento do diagnóstico, entretanto, alguns já podem apresentar doença avançada. A CEP sempre deve ser considerada em pacientes com DII com bioquímica hepática alterada, particularmente elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase (ALVAREZ *et al.*, 2006).

Sintomas inespecíficos como fadiga e prurido são comuns ao diagnóstico. Febre, calafrios, suor noturno e dor em quadrante superior direito podem estar presentes. Esses sintomas podem representar colangite bacteriana devido a obstrução biliar. Os testes bioquímicos hepáticos podem piorar durante esses episódios, porém icterícia persistente usualmente indica doença avançada (CHAPMAN *et al.*, 2010).

Aproximadamente 50% dos pacientes com CEP tem exame físico normal ao diagnóstico, porém podem apresentar icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia e escoriações cutâneas generalizadas devido ao prurido (CHAPMAN *et al.*, 2010).

Os sinais e sintomas mais comuns, quando presentes, são fadiga (75%), prurido (70%), icterícia (65%), perda de peso (40%), febre (35%), hepatomegalia (55%), icterícia (50%), esplenomegalia (30%), hiperpigmentação (25%) e xantomas (4%) (ALVAREZ *et al.*, 2006). Podem apresentar deficiências nutricionais e má absorção de vitaminas lipossolúveis, decorrentes da colestase crônica, colelitíase e coledocolitíase, e complicações decorrentes da hipertensão portal, como varizes de esôfago e hemorragia digestiva alta (ALVAREZ *et al.*, 2006; LEVY; LINDOR, 2006; DE TOMMASO; PORTA 2009).

Pacientes com CEP apresentam risco aumentado de 10% a 15% em relação a população geral para o desenvolvimento de câncer hepatobiliar, principalmente

colangiocarcinoma, e pacientes com cirrose podem evoluir com carcinoma hepatocelular em 30% a 50% dos casos (MAGGS; CHAPMAN, 2007; CHAPMAN *et al.*, 2010). O aumento do câncer de vesícula biliar está aumentado de 3% a 14% nesses pacientes.

A CEP associada à colite ulcerativa tem aumento de risco para câncer e displasia de colón maior que na colite ulcerativa isolada (KERKAR; MILOH, 2010).

2.2.2.5 Diagnóstico

2.2.2.5.1 Diagnóstico sorológico

A CEP deve ser considerada em pacientes com colestase e testes bioquímicos hepáticos alterados. A bioquímica hepática apresenta um elevado nível de fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase. A fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase e as bilirrubinas podem flutuar substancialmente, indicando bloqueio intermitente dos ductos biliares. A gamaglutamiltransferase é mais importante na criança, pois elas apresentam aumento da fração óssea da fosfatase alcalina durante o crescimento. As aminotransferases séricas são tipicamente menores que 300mg/dL. A concentração sérica de albumina é normal no estágio inicial da doença, porém aqueles com doença avançada ou com DII podem apresentar hipoalbuminemia (ALVAREZ *et al.*, 2006; CHAPMAN *et al.*, 2010).

O p-Anca é encontrado em 30% a 80% dos pacientes com CEP. Outros anticorpos com antimúsculo liso, anticardiolipina e ANA podem estar presentes (ALVAREZ *et al.*, 2006).

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica é o exame padrão-ouro para diagnóstico de CEP. As anormalidades colangiográficas típicas são dilatação e estreitamentos multifocais da árvore biliar. Áreas de estreitamento são intercaladas por áreas de calibre normal e dilatações pós-estenose, sugerindo uma imagem comumente referida como “rosário” (CHAPMAN *et al.*, 2010). Em pacientes pediátricos, a doença pode estar limitada aos ductos biliares intrahepáticos, mas também como em adultos pode acometer ductos biliares intrahepáticos e/ou extrahepáticos. As alterações características da CEP podem estar ausentes

inicialmente a CPRE, porém se a suspeita clínica for alta deve ser repetida posteriormente. Atualmente a colangioressonância (CRNM) tem sido utilizada por apresentar sensibilidade e especificidade maiores de 80% e 87%, respectivamente (MAGGS; CHAPMAN, 2007; CHAPMAN *et al.*, 2010), e ser menos invasiva.

A biópsia hepática é de grande relevância em crianças, especialmente no diagnóstico de CEP de pequenos ductos e na identificação da histologia característica de doença autoimune, como HAI e/ou a sobreposição de HAI com CEP (ALVAREZ *et al.*, 2006; CHAPMAN *et al.*, 2010).

2.2.2.5.2 Diagnóstico histológico

Na CEP ocorre colangite fibrosante dos ductos biliares com infiltrado de linfócitos, atrofia progressiva das células epiteliais dos ductos biliares e obliteração do lúmen. Assim, os achados histológicos são: atividade inflamatória no trato biliar, fibrose periductal, é sugestiva de CEP, porém não está sempre presente, cuja aparência sugere um aspecto de “casca de cebola”, e obliteração ou ductopenia em estágios avançados. Pode haver obliteração dos pequenos ramos dos ductos septais e interlobulares, processo conhecido como colangite fibro-obliterativo. (ALVAREZ *et al.*, 2006; CHAPMAN *et al.*, 2010).

A classificação histológica divide a CEP em quatro estágios, de acordo com o grau de acometimento hepático, proposto por Ludwig (DE TOMMASO; PORTA, 2009) (Quadro 8).

ESTÁGIO
Estágio I (portal): alterações confinadas aos espaços-porta; edema portal e fibrose podem estar presentes;
Estágio II (periportal): presença de fibrose periportal e expansão dos espaços-porta; há proliferação dos ductos e evidência de colangite (fibrosa linfocítica ou pleomórfica);
Estágio III (septal): fibrose septal, necrose em ponte ou ambos;
Estágio IV (cirrose): cirrose biliar e os ductos biliares, em geral, já desapareceram.

QUADRO 8 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA NA CEP SEGUNDO LUDWIG

FONTE: Adaptado De Tommaso; Porta (2009)

2.2.2.6 Tratamento

O objetivo do tratamento é fornecer qualidade de vida aos pacientes com alívio dos sintomas e inclui a redução do prurido, melhora do estado nutricional e redução da dor associada aos episódios de colangite. O tratamento também deve prevenir e tratar as complicações como as colangites bacterianas, complicações da hipertensão porta e realizar o rastreamento para as neoplasias associadas.

Os níveis séricos de cálcio, magnésio, fosfato, vitamina D e PTH devem ser avaliados em crianças com evidência de colestase. Cálcio e vitamina D devem ser suplementados se houver déficit sérico. Vitamina E e A também devem ser monitorizadas e suplementadas adequadamente (CHAPMAN *et al.*, 2010).

O ácido ursodesoxicólico é o medicamento amplamente utilizado por ser um ácido biliar hidrofílico, com efeito de aumentar o fluxo biliar, além de ser citoprotetor direto e indireto por provocar deslocamento dos ácidos biliares hepatotóxicos endógenos no *pool* dos ácidos biliares. É também imunomodulador, além de possuir efeito na inibição da apoptose. A dose indicada é em torno de 20 mg/kg/dia (MAGGS; CHAPMAN, 2007; GARIOUD *et al.*, 2010; MIELI-VERGANI; VERGANI, 2010). Doses mais altas como 28 a 30mg/kg/dia melhoram os níveis séricos da bioquímica hepática, porém não aumentam a sobrevida (SINAKOS *et al.*, 2010).

Tratamentos com corticóides e outros imunomodulares não tem demonstrado nenhuma melhora na atividade da doença. Não há evidência alguma de que agentes como prednisona, budesonida, azatioprina, ciclosporina, metotrexate, micofenolato e

tacrolimus melhoram a evolução da doença, portanto, não são indicados (CHAPMAN *et al.*, 2010).

O transplante hepático está indicado quando houver falência da síntese hepática, isto é doença hepática avançada, sendo a única opção terapêutica eficaz. Quando ocorre colangite refratária ou recorrente, prurido intratável ou colangiocarcinoma periférico ou hilar o transplante hepático é indicado mesmo na presença de função hepática adequada (ALVAREZ *et al.*, 2006; CHAPMAN *et al.*, 2010).

A recorrência da doença pós-transplante ocorre em 14% a 20% dos casos (ALVAREZ *et al.*, 2006; MACFAUL; CHAPMAN, 2006).

2.2.3 Síndrome De Sobreposição De Hepatite Auto-Imune Com Colangite Esclerosante Primária

Hepatite autoimune, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária são doenças hepáticas de origem autoimune. Essas doenças são bem definidas clinicamente, cada qual com alterações da bioquímica hepática e características sorológicas bem estabelecidas. Entretanto, alguns pacientes com HAI apresentam características de outra forma de doença hepática crônica como a colangite esclerosante primária ou cirrose biliar primária. Estas entidades clínicas são denominadas de síndrome de sobreposição ou imbricamento. O termo sugere duas doenças em um único paciente e podem manifestar-se de várias formas: apresentação concomitante de duas doenças distintas; apresentação de uma doença com aspectos característicos de outra; apresentação sequencial de duas doenças (SÃO SIMÃO *et al.*, 2012; SCHRAMM; LOHSE, 2005). A frequência das síndromes de sobreposição depende do critério diagnóstico empregado (CZAJA, 2013).

Na faixa pediátrica, diferentemente da população adulta, é particularmente frequente a sobreposição de HAI-CEP (BOBERG *et al.*, 2011).

Pacientes com sobreposição de HAI - CEP apresentam sorologias de HAI mas também características de CEP na histologia e à colangiografia. Em paciente com diagnóstico confirmado de CEP, a presença de características de HAI

associadas pode levar à classificação de síndrome de sobreposição HAI-CEP (GREGORIO *et al.*, 2001; CZAJA, 2013).

Síndrome de sobreposição deve ser suspeitado em pacientes com diagnóstico de HAI que apresentam prurido, histologia com anormalidades nos ductos biliares (edema portal, colestase, fibrose ou colangite obliterante), exames laboratoriais indicando colestase, como fosfatase alcalina mais que 2 vezes o limite superior da normalidade, alterações colangiográficas típicas de CEP, e aos exames bioquímicos hepáticos que não melhoram com corticoterapia (CZAJA, 2013).

Em pacientes com diagnóstico de CEP apresentando altos níveis de imunoglobulina IgG, ANA ou antimúsculo liso e histologia com hepatite de interface deve ser suspeitado de sobreposição. Em estudo realizado na *Mayo Clinic*, os parâmetros laboratoriais que auxiliam na diferenciação entre CEP e sobreposição HAI – CEP são os níveis séricos de IgG, e presença de anticorpos ANA e AML (GREGORIO *et al.*, 2001; PAPAMICHALIS *et al.*, 2007; BOBERG *et al.*, 2011).

Terapia com imunossupressor como prednisona e azatioprina junto com ácido ursodesoxicólico é frequentemente utilizado em crianças com síndrome de sobreposição HAI-CEP. A resposta ao tratamento é satisfatória, porém CPRE não demonstra regressão na colangiopatia (SINAKOS, 2010; BOBERG *et al.*, 2011). Estes resultados têm sido descritos por muitos autores e a terapia com imunossupressão não tem influenciado no prognóstico em longo prazo da CEP. Isto sugere que prednisona e azatioprina são efetivas em parar o processo inflamatório do parênquima hepático, porém não é efetivo em controlar a lesão dos ductos biliares (SCHRAMM; LOHSE, 2005; CHAPMAN *et al.*, 2010).

Transplante hepático é indicado quando a criança evolui para cirrose e insuficiência hepática, e a recidiva também é frequente, em torno de 20% a 25% (LEE; SAW; SARJI, 2005; CHAPMAN *et al.*, 2010).

2.2.4 Doenças Autoimunes Associadas Em Pacientes Com Hepatopatias Autoimunes: Hepatite Autoimune E Colangite Esclerosante Primaria

2.2.4.1 Hepatite autoimune

A HAI pode ocorrer como uma doença isolada ou em associação com outras entidades autoimunes. Associação com outras doenças autoimunes extrahepáticas é observada em mais de 40% das crianças ao diagnóstico ou na evolução (ALVAREZ *et al.*, 2006). Doenças autoimunes também estão presentes em 35% a 40% nos parentes de primeiro grau (ALVAREZ *et al.*, 2006). A predisposição genética, a exposição a autoantígenos e defeitos nos mecanismos imunorreguladores são situações que atuam na fisiopatologia da doença hepática autoimune, e provavelmente, são os mesmos mecanismos que levam ao desencadeamento de outras doenças autoimune nesses pacientes (ALVAREZ *et al.*, 2006; LIBERAL *et al.*, 2013).

As doenças reumatológicas associadas são encontradas em 13% dos pacientes com HAI, incluindo a artrite reumatóide, a Síndrome de Sjogren, mononeurite múltipla, pericardite, síndrome do anticorpo antifosfolípide e o lúpus eritematoso sistêmico (MAY *et al.*, 2007; LIBERAL *et al.*, 2013).

Gregório *et al.* encontraram DM tipo 1 em 9,4% das crianças com HAI tipo 1 e 20% das crianças com HAI tipo 2. A tireoidite de Hashimoto tem uma prevalência de 8,7% em crianças com HAI.

A HAI pode ocorrer em associação com os três tipos de síndromes poliendócrinas autoimunes (SPA) descritas. HAI ocorre em 10% a 15% dos pacientes com SPA tipo 1, em 2% dos pacientes com SPA tipo 2 e em 3% dos pacientes com SPA tipo 3 (SAARINEN; OLERUP; BROOMÉ, 2000; ALVAREZ *et al.*, 2006; MAY *et al.*, 2007).

A doença inflamatória intestinal pode ser considerada uma doença sistêmica, devido a presença de manifestações extraintestinais, além da associação com outras doenças autoimunes. O aumento das aminotransferases pode estar presente em cerca de 17% dos pacientes com DII, e essa elevação pode ser devido a CEP presentes nesses pacientes. A DII pode estar associada a HAI, apesar de ser menos frequente que a CEP (SAARINEN; OLERUP; BROOMÉ, 2000).

Outras manifestações autoimunes são mais raras e poucas relatadas, são reportadas apenas como casos clínicos isolados, como por exemplo, doenças autoimunes hematopoiéticas e vitiligo (LIBERAL *et al.*, 2013).

Algumas doenças extrahepáticas são próprias da HAI tipo 1 e outras da HAI tipo 2. (LIBERAL *et al.*, 2013) (Quadro 9).

HAI Tipo 1	HAI Tipo 2
Colite Ulcerativa	Enteropatia auto-imune
Doença de Crohn	Tireoidites
Vasculite	Diabetes Melitus
Artrite	Alopecia
Trombocitopenia	Vitiligo
AlveoliteFibrosante	Síndrome linfoproliferativa auto-imune
Glomerulonefrite	

QUADRO 9 - DOENÇAS EXTRAHEPÁTICAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS NA HAI 1 E 2 EM CRIANÇAS

FONTE: Alvarez (2006)

Dentre as manifestações autoimunes associadas à HAI, as mais frequentes são doenças reumatológicas, a diabetes mellitus tipo I, a doença inflamatória intestinal, as doenças colestásticas auto-imunes (CEP e CBP) e a doença celíaca (MAY *et al.*, 2007).

2.2.4.2 Colangite esclerosante primária

Existe associação frequente de colangite esclerosante primária com o sistema de histocompatibilidade HLA como B8, DR-B1*03, e DR-B1*13. Esses alelos têm associação com várias desordens autoimunes incluindo hepatite autoimune, DM tipo 1, miastenia gravis, tireotoxicose e DII, apontando para um processo autoimune comum (SAARINEN; OLERUP; BROOMÉ, 2000).

A maioria dos pacientes com CEP tem DII, está por sua vez, também tem associação com várias outras doenças autoimunes (SAARINEN; OLERUP; BROOMÉ, 2000).

Muitos doentes com CEP sem manifestações clínicas sugestivas de DII apresentam achados colonoscópicos e/ou histológicos de colite, podendo esta fase subclínica durar vários anos. A prevalência de colite ulcerativa (CU) nos doentes com CEP pode estar subestimada, podendo eventualmente atingir 90% quando o diagnóstico é realizado a partir de biópsias do reto e do sigmóide, sem clínica de CU (SAARINEN; OLERUP; BROOMÉ, 2000).

Na criança com CEP, a DII é caracterizada por extensa colite, frequentemente com o comprometido de todo o colón e possui maior risco de câncer de colón (SAARINEN; OLERUP; BROOMÉ, 2000).

A CEP é a manifestação hepatobiliar mais comum da colite ulcerativa em longo prazo. O diagnóstico de DII e CEP pode ocorrer simultaneamente ou o diagnóstico de DII ocorre primeiro e após vários anos pode ser feito o diagnóstico de CEP. O diagnóstico de DII depois do transplante hepático por CEP também pode ocorrer (SAARINEN; OLERUP; BROOMÉ, 2000).

Em uma série de pacientes do norte da Europa e dos EUA, a prevalência de DII em pacientes com CEP tem sido de 60% a 80%. O tipo de DII mais freqüente na CEP é a colite ulcerativa (CU) que ocorre em 48% a 86% dos pacientes com DII, mais 13% dos casos apresentam Doença de Crohn com envolvimento do colón (CHAPMAN *et al.*, 2010). Em partida, a CEP tem sido diagnosticada em apenas 2,4% a 7,5% dos pacientes com Doença de Crohn (CHAPMAN *et al.*, 2010). Em um grupo de 262 pacientes com Doença de Crohn, a CEP foi diagnóstica em 3,4% (CHAPMAN *et al.*, 2010).

Em um estudo realizado na Suécia que tinha como um dos objetivos comparar a prevalência de doenças autoimunes em pacientes com DII com ou sem CEP concluiu que as doenças autoimunes são mais frequentes em pacientes com CEP comparado aos pacientes sem CEP. Concluiu também que a presença de DII ou outra doença autoimune não tem impacto no prognóstico ou na apresentação clínica na CEP (CHAPMAN *et al.*, 2010).

A associação entre CEP e DC foi descrita pela primeira vez em 1988, mais tarde foi descrito um caso clínico de CU, DC e CEP (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007). Em um estudo com 61 pacientes com CEP foi encontrada uma prevalência

de 1,6% de pacientes celíacos, adicionando a esses dados, um grande estudo populacional sueco sugere que a prevalência de CEP em pacientes com DC é de 4 a 8 vezes maior em comparação a indivíduos sem DC (VOLTA, 2009).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, analítico, transversal e ambispectivo envolvendo pacientes com idade entre zero a 21 anos, de ambos os sexos e com diagnóstico de DC, HAI, CEP ou Síndrome de sobreposição HAI-CEP acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

3.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

O estudo foi realizado no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre setembro de 2011 a setembro de 2012.

3.3 CASUÍSTICA

O ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná faz parte do Departamento de Pediatria há mais de 25 anos. É referência para encaminhamento de pacientes de todo o estado do Paraná e do norte do estado de Santa Catarina. Atualmente atende em torno de 130 pacientes ao mês com equipe multidisciplinar, que incluem médicos, enfermeiros, nutricionista, assistente social e psicólogo. Dispõe também de outros profissionais especializados que atuam no Departamento de Pediatria ou nos Departamentos afins.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

3.4.1 Grupo de Doença Celíaca

Foram incluídos pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 0 a 21 anos, acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do HC-UFPR, com anticorpos antiendomísio positivo, nível sérico de IgA normal e biópsia duodenal compatível com DC pelos critérios de Marsh (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

Nos pacientes com antiendomísio negativo ou não realizado ou nos casos duvidosos, avaliação de três biópsias duodenais, sendo uma antes, uma depois do tratamento e a terceira após provocação com glúten, apresentando lesões histológicas compatíveis com DC (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

3.4.2 Grupo de Hepatopatias Autoimunes

3.4.2.1 Diagnóstico de hepatite autoimune

Foram incluídos pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 0 a 21 anos, acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do HC-UFPR, com presença de autoanticorpos não específicos: anticorpos antinucleares (ANA) e/ou antimúsculo liso (AML), anticorpo antimicrosomal fígado-rim (LKM) associado a hipergamaglobulinemia e biópsia hepática mostrando infiltrado inflamatório com plasmócitos nos espaços portais, periportais e intralobulares (GLEESON; HENEGHAN, 2010).

3.4.2.2 Diagnóstico de colangite esclerosante primária

Foram incluídos pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 0 a 21 anos, acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do HC-UFPR, com anormalidades bioquímicas hepáticas, incluindo aumento de fosfatase alcalina e gamaglutamiltranspeptidase, associado a CPRE e/ou CRNM mostrando as dilatações e estreitamentos multifocais da árvore biliar intra e/ou extrahepáticas e/ou biópsia hepática mostrando alterações de ductos e fibrose

concêntrica periductal (colangite esclerosante de pequenos ductos) (CHAPMAN *et al.*, 2010).

Na CEP de pequenos ductos que não apresentam anormalidades colangiográficas, nestes pacientes o diagnóstico é suspeitado com elevação no nível sérico da fosfatase alcalina e estabelecido por biópsia hepática. A CEP de pequenos ductos ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com CEP (CHAPMAN *et al.*, 2010).

3.4.2.3 Diagnóstico de síndrome de sobreposição de HAI com CEP

Foram incluídos pacientes com idade entre 0 a 21 anos, acompanhado no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do HC-UFPR, com fenótipo predominante de HAI e achados secundários sugestivos de CEP como alteração bioquímica de padrão colestáticos, (aumento de FA e GGT de 2 a 5 vezes o normal) associado a alterações na CPRE e/ou CRNM sugestivos de colangite esclerosante primária ou, biópsia hepática com alteração de ductos e fibrose concêntrica periductal (CZAJA, 2013).

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

3.5.1 Grupo de DC

Foram excluídos os pacientes por perderem o seguimento.

3.5.2 Grupo de Hepatopatias autoimunes

Não houve excluídos.

3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO

3.6.1 Grupo de DC

A população do grupo de DC era composta de 70 crianças e adolescentes com faixa etária de 0 a 21 anos, de ambos os sexos acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do HC- UFPR.

Dos 70 pacientes avaliados, apenas 25 havia descrição disponível no prontuário o nível de transaminases ao diagnóstico.

Na avaliação evolutiva das transaminases para analisar o desenvolvimento de alterações das transaminases e a possibilidade de hepatopatia autoimune, 11 pacientes perderam o seguimento e foram excluídos desta avaliação. Portanto, 59 pacientes foram considerados nesta avaliação.

A coleta de dados ocorreu no período de setembro de 2011 a setembro de 2012. A participação dos pacientes foi consentida por seus pais ou responsáveis mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com a resolução 196/96 (Anexo 1).

3.6.2 Grupo de Hepatopatias Autoimunes

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão constituíram a população de estudo 32 crianças e adolescentes com faixa etária de 0 a 21 anos de ambos os sexos, sendo 18 pacientes de HAI, 13 pacientes de CEP e um paciente de SOP acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do HC-UFPR.

A coleta de dados ocorreu no período de setembro de 2011 a setembro de 2012. A participação dos pacientes foi consentida por seus pais ou responsáveis mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com a resolução 196/96 (Anexo 1).

3.7 AMOSTRA E TÉCNICAS DE AMOSTRAGEM

As crianças e adolescentes incluídas no estudo foram selecionadas de forma não probabilística, por conveniência. De forma sistemática, a pesquisadora estava presente nas segundas-feiras pela manhã, nas sextas-feiras á tarde, nos ambulatórios da Gastroenterologia Pediátrica do HC-UFPR, nas quintas-feiras pela manhã, nos Ambulatórios da Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do HC-UFPR, pelo período de 12 meses. Foi realizada a revisão dos prontuários em protocolos preestabelecidos (Apêndice 1 e 2).

3.8 HIPÓTESE DE ESTUDO

Considerando o estudo descritivo e ambispectivo, trata-se de hipótese que pretende avaliar a associação de doença celíaca e doença hepática autoimune.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis desse estudo foram as mesmas para os 2 grupos: Grupo de DC e o Grupo de hepatopatia autoimune.

As variáveis contínuas desde estudo estão relacionadas à coleta de dados gerais dos pacientes e suas características obtidas por meio de consultas aos prontuários médicos.

As variáveis categóricas estão relacionadas às doenças autoimunes que o paciente apresentou, assim como os resultados dos exames complementares.

3.10 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

3.10.1 Grupo de DC

Para cada paciente deste grupo foram anotados os dados de identificação (número do registro do hospital, nome), sexo, procedência, idade atual, idade ao diagnóstico da DC, doença autoimune associada, marcadores sorológicos, nível sérico de IgA, resultado da biópsia duodenal, forma de apresentação da DC, alterações da bioquímica hepática ao diagnóstico, melhora ou não com adesão a dieta isenta de glúten, persistência ou aparecimento de nova alteração na bioquímica hepática, resultado da biópsia hepática. Esses dados foram coletados na revisão de prontuários e no seguimento.

3.10.2 Grupo de Hepatopatias autoimunes

Para cada paciente deste grupo foram anotados os dados de identificação (número do registro do hospital, nome), sexo, procedência, idade atual, idade ao diagnóstico da hepatopatia autoimune, qual hepatopatia autoimune, outra doença autoimune associada, marcadores sorológicos, diagnóstico ou não de DC, os sintomas da DC. Resultados de biópsia hepática e endoscopia digestiva alta. Realização ou não de colangiressonância de vias biliares.

3.10.3 Investigação das doenças autoimunes associadas

3.10.3.1 Doença hepática autoimune no grupo de DC

Ao diagnóstico de DC foi solicitada a bioquímica hepática. Nos casos com alterações que persistiram com a dieta isenta de glúten foram solicitados os marcadores de hepatopatia autoimune e realizado a biópsia hepática para comprovar a presença de hepatopatia autoimune ou não.

Nos casos em que as alterações bioquímicas hepáticas ocorreram na evolução, os marcadores sorológicos foram solicitados e o paciente reinterado da importância da dieta e, com persistência das alterações da bioquímica hepática e/ou algum exame sorológico sugestivo de hepatopatia autoimune, foi realizada biópsia hepática.

Nos pacientes com persistência ou recorrência de alteração bioquímica hepática apesar da aderência a DIG sugestiva de alteração biliar, suspeitou-se de colangite esclerosante primária, e os pacientes foram submetidos à colangioressonância e a biópsia hepática.

3.10.3.2 DC no grupo de hepatopatias autoimunes

Nas consultas de rotinas dos pacientes com hepatopatia autoimune foram solicitados o EMA para triagem de DC e dosagem da imunoglobulina IgA, independente da presença de sintomas e/ou sintomas DC. Os pacientes com EMA positivo foram submetidos à endoscopia digestiva alta e à biópsia intestinal.

3.10.4 Exames laboratoriais

3.10.4.1 Anticorpo Antiendomiso

Foi realizada pesquisa do anticorpo antiendomiso (EMA) por Imunofluorescência, no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR. O EMA foi realizado sempre associado à dosagem de IgA, por nefelometria, no Laboratório Central do Hospital de Clínicas da UFPR, para detectar possíveis pacientes com deficiência de IgA, nos quais o EMA pode ter resultado falso negativo. Nível de IgA considerado normal entre 85 e 450 mg/dl.

A pesquisa do EMA também foi utilizada para verificar a adesão à DIG. O EMA foi considerado positivo na titulação maior que 1:5.

3.10.4.2 Anticorpos sugestivos de Hepatopatia Autoimune

A avaliação da presença de anticorpos sugestivos de hepatopatia autoimune foi realizada no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR, e incluiu a detecção de anticorpos antimúsculo liso, antimicrosomal do fígado-rim 1, antimitocondrial e p-ANCA através da técnica de imunofluorescência indireta em cortes de tecido de roedor. O ANA foi realizado no Laboratório Central do Hospital de Clínicas da UFPR, pelo método imunoenzimático. Foram considerados positivos na titulação maior ou igual 1:10.

3.10.4.3 Bioquímica Hepática

Foram realizados exames de avaliação bioquímica no Laboratório Central do Hospital de Clínicas da UFPR, que incluía bilirrubina sérica total e frações, TGO, TGP, FA e GGT. Foram considerados aumentados valores maiores ou igual a 1,5 vezes o valor normal. Solicitados sorologias para hepatites virais A, B e C, assim como HIV, CMV e EBV. Os métodos e os respectivos valores de referência encontram-se no Quadro 10.

3.10.4.4 Exames para excluir doenças hepáticas associadas

Para exclusão de outras hepatopatias autoimunes foi realizado dosagem de ceruloplasmina (Doença de Wilson), α -1 antitripsina (Deficiência de α -1 antitripsina). Os métodos e valores de referência estão apresentados no Quadro 8.

EXAMES	MÉTODO	VALOR DE REFERÊNCIA
Bilirrubina direta	Dicloro anilina diazotada-DCA-Bilir	< 0,20mg/dl
Bilirrubina indireta	Dicloro anilina diazotada-DCA-Bilir	até 0,80mg/dl
Bilirrubina total	Dicloro anilina diazotada-DCA-Bilir	0,1 a 1,2mg/dl
TGO	NADH (AST)	5-34U/L
TGP	NADH (ALT)	0-55U/L
FA	Para-nitrophenil fosfato	até 500U/l
GGT	L-Gammaglutamyl-3-carboxy-4-nitroanilida	9-36U/l
Ceruloplasmina	Nefelometria	25-63mg/dl
α antitripsina	Nefelometria	140 a 320mg/dl
Sorologia hepatites virais A,B,C, HIV, CMV,EBV.	Enzimaimunoensaio	não reagente

QUADRO 10 - MÉTODOS E VALORES DE REFERÊNCIAS DOS EXAMES LABORATORIAIS DESTE ESTUDO REALIZADOS NO LABORATÓRIO CENTRAL DO HC-UFPR

FONTE: O autor (2015)

3.10.5 Procedimentos

3.10.5.1 Endoscopia digestiva alta

Os pacientes foram submetidos à endoscopia digestiva alta no setor de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas da UFPR com aparelho da marca Olympus; modelo Evis Exera II, tubo da marca Olympus; modelo Gif-Q150, sendo coletadas 5 amostras intestinais para avaliação histopatológica nos casos suspeito de DC.

Nos pacientes com hepatopatia autoimune e sinais sugestivos de hipertensão portal, a endoscopia digestiva alta foi realizada para rastreamento de varizes de esôfago e na sua presença foram classificadas segundo a Classificação de Sarin.

3.10.5.2 Análise Anatomopatológicas das Biópsias Intestinais e Hepáticas

As amostras das biópsias intestinais e hepáticas foram enviadas para o Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR, sendo laudado por patologista do setor e, revisadas com um patologista as terças-feiras pela manhã nas reuniões anatomoclínicas realizadas pela equipe de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica.

Para avaliação de DC as biópsias intestinais foram classificadas segundo os critérios de Marsh (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

A biópsia hepática é padrão-ouro para o diagnóstico de hepatopatias autoimune. Cada hepatopatia autoimune (HAI, CEP ou sobreposição HAI x CEP) possui alterações histológicas específicas.

Na HAI ocorre infiltrado inflamatório com plasmócitos nos espaços portais, periportais e intralobulares (GLEESON; HENEGHAN, 2010). Na CEP a biópsia hepática mostra as alterações de ductos e fibrose concêntrica periductal (CHAPMAN *et al.*, 2010). A biópsia hepática na sobreposição de HAI com CEP visualiza-se tanto o infiltrado de plasmócitos nos espaços portais, periportais e intralobulares como as alterações de ductos e fibrose concêntrica periductal (CZAJA, 2013).

3.10.5.3 Ultrassonografia de Abdome Total

O exame de Ultrassonografia (US) de abdome total foi realizado na Unidade de Imagem e Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR, com o aparelho Medson, modelo ACCUVIX, V10, com transdutor linear, nos pacientes com suspeita de hepatopatia crônica.

3.10.5.4 Colangiografia por Ressonância Magnética das Vias Biliares

Os pacientes foram submetidos à realização de colangiografia por ressonância magnética das vias biliares (CRNM), no setor de radiologia do HC-

UFPR ou no serviço terceirizado CETAC- Diagnóstico por imagem adulto e pediátrico.

A visualização de estenose multifocal com áreas normais de ductos biliares intra e/ou extrahepáticos com o característico aspecto em “contas de colar” sugeriu o diagnóstico de CEP (CHAPMAN *et al.*, 2010).

3.11 ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR (Anexo 2), está registrado sob o número 2556.163/2011-07. O Termo de Consentimento livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido dos pais ou responsável antes da inclusão da criança ou adolescente no estudo.

3.12 FOMENTOS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

Não foram necessários fomentos para realização deste estudo.

4 RESULTADOS

4.1 PACIENTES COM DOENÇA CELÍACA - GRUPO 1

Dos 70 pacientes com doença celíaca, 38 (54,0%) eram do sexo feminino, 32 (46,0%) do sexo masculino, numa proporção de 1:1. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 6,4 anos, variando de 1 a 15,1 anos (Tabela 1).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE DC - GRUPO 1

SEXO	n (%)	IDADE ATUAL (anos)	IDADE AO DIAGNÓSTICO (anos)
Feminino	38 (54,0%)	14,0 (3,0 – 21,0)	4,0 (1,0 – 15,1)
Masculino	32 (46,0%)	15,0 (3,0 – 21,0)	7,0 (1,0 – 14,8)
Total	70 (100,0%)	15,0 (3,0 – 22,0)	6,4 (1,0 – 15,1)

FONTE: O autor (2015)

Quanto a apresentação da DC ao diagnóstico, 30 (43,0%) pacientes eram da forma clássica, 34 (49,0%) pacientes da forma oligossintomática e seis (8,0%) pacientes eram assintomáticos (Tabela 2).

TABELA 2 - FORMA DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DC

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	n (%)
Clássica	30 (43,0%)
Oligosintomática	34 (49,0%)
Assintomática	6 (8,0%)
Total	70 (100,0%)

FONTE: O autor (2015)

O anticorpo antiendomísio da classe IgA positivo (EMA) estava presente em 67 (96,0%) pacientes e esses pacientes apresentaram alterações histológicas compatíveis com DC. Em três (4,0%) pacientes o EMA foi negativo. O diagnóstico de

DC foi confirmado com três biópsias sequenciais, conforme os critérios de inclusão. Deficiência de IgA foi diagnosticado em um paciente, porém com EMA positivo.

Ao diagnóstico, apenas 26 pacientes tiveram a avaliação bioquímica hepática. Em cinco (19,0%) pacientes a bioquímica hepática estava alterada. Todos os pacientes que apresentaram alteração bioquímica hepática ao diagnóstico apresentaram aumento de TGP. Aumento concomitante de TGO e TGP ocorreu em três pacientes, com 2 a 3 vezes o valor de referência. Aumento de TGO ocorreu em dois pacientes, também de 2 a 3 vezes o valor de referência e dois pacientes apresentaram alterações de GGT com aumento de 10 vezes o valor de referência. Um dos pacientes com GGT aumentado apresentou aumento de TGP associada, o outro apresentou TGP e TGO aumentadas. Em três pacientes a normalização da bioquímica hepática ocorreu entre 5 a 7 meses. Em dois pacientes ocorreu a normalização da bioquímica hepática, porém não se pode avaliar pelo prontuário quando isto aconteceu.

Na evolução 12 pacientes perderam o seguimento. Em oito não foi possível contato, quatro foram contactados, porém apenas um retornou para seguimento, e os outros três estavam assintomáticos e não quiseram retornar o seguimento.

As doenças autoimunes associadas estavam presentes ao diagnóstico em 17(24,3%) pacientes. Com DM foram 11 (15,7%) pacientes, com tireoidite autoimune foram quatro (5,7%) pacientes e dois (2,8%) pacientes com DM e hipotireoidismo, ambos com Síndrome de Down (Tabela 3).

Um dos pacientes que apresentava DM, hipotireoidismo e era portador da Síndrome de Down, apresentou na evolução alteração da bioquímica hepática. Na investigação para hepatopatia crônica deste paciente, os anticorpos para hepatopatia autoimune foram negativos e a biópsia hepática demonstrou fibrose periductal de grandes ductos e pequenos ductos com proliferação ductal. A CRNM demonstrou dilatação e irregularidade nos contornos dos ductos biliares intrahepáticos e discreta ectasia dos ductos hepáticos, compatível com diagnóstico de CEP.

TABELA 3 - DOENÇAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS A DC

DOENÇAS AUTOIMUNES	n (%)
Diabete melito-DM	11 (15,7%)
Tireoidite autoimune	4 (5,7%)
DM + hipotireoidismo	1 (1,4%)
DM + hipotireoidismo + CEP	1 (1,4%)
Total	17 (100,0%)

FONTE: O autor (2015)

Um paciente, que não apresentava nenhuma doença autoimune associada, evoluiu com alteração bioquímica hepática por mais de 6 meses, após 12 anos do diagnóstico de doença celíaca, afirmava dieta adequada, com EMA negativo na ocasião. Na investigação para hepatopatia autoimune apresentou anticorpo antinuclear e p-Anca positivo, demais investigação para hepatopatias negativas. A ultrassonografia abdominal não demonstrou alteração hepática. Na biópsia hepática, o anatomopatológico mostrou-se normal, com raros linfócitos no espaço porta. Esclarecido a importância da DIG após período de 6 meses a bioquímica hepática normalizou e os autoanticorpos negativaram.

4.2 PACIENTES COM HEPATOPATIAS AUTOIMUNES - GRUPO 2

Dos 32 pacientes com hepatopatia autoimune, 20 (62,5%) foram do sexo feminino e 12 (37,5%) do sexo masculino.

O diagnóstico inicial foi de HAI em 18 (56,0%) pacientes, com idade mediana de 8,0 anos, variando de 3,0% a 12,2%, CEP em 13 (41,0%) pacientes com idade mediana 6 anos, variando de 2,0% a 13,5%, e síndrome de sobreposição em um (3,0%) paciente com 8,6 anos (Tabela 4).

Dos pacientes com diagnóstico de HAI 13 (72,0%) eram do sexo feminino e cinco (28,0%) do sexo masculino, numa proporção de 3:1. Na colangite esclerosante primária cinco (38,0%) eram do sexo feminino e oito (62,0%) do sexo masculino, na proporção de 1:1,5. O único paciente com síndrome de sobreposição HAI-CEP ao diagnóstico era do sexo feminino.

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE HEPATOPATIAS AUTOIMUNES

HEPATOPATIAS AUTOIMUNES	SEXO	n (%)	IDADE ATUAL MEDIANA (ANOS)	IDADE AO DIAGNÓSTICO MEDIANA (ANOS)
Hepatite autoimune	Feminino	3	12,5 (4,0 – 21,0)	8,0 (3,0 – 12,2)
	Masculino	5	12,0 (12,0–16,0)	9,3 (6,0 – 12,0)
CEP	Feminino	5	13,0 (3,0 – 20,0)	5,0 (2,1 – 13,5)
	Masculino	8	18,0(10,0– 22,0)	6,7 (3,0 – 10,0)
Sobreposição HAI-CEP	Feminino	1	13,0 (13,0)	8,6 (8,6)
	Masculino	0	0	0
Total	Feminino	20		
	Masculino	12		

FONTE: O autor (2015)

Na evolução, dos 18 pacientes com HAI, oito (47,0%) evoluíram para síndrome de sobreposição de HAI-CEP. Dos pacientes com HAI que evoluíram para síndrome de sobreposição, sete eram do sexo feminino e apenas um do sexo masculino (Gráfico 1 e Gráfico 2).

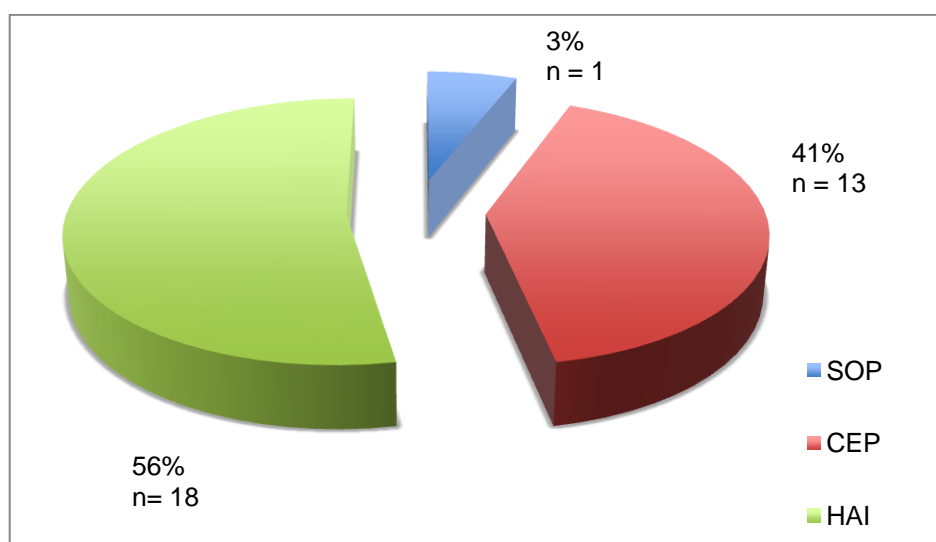


GRÁFICO 1 - TIPOS DE HEPATOPATIAS AUTOIMUNES AO DIAGNÓSTICO

FONTE: O autor (2015)

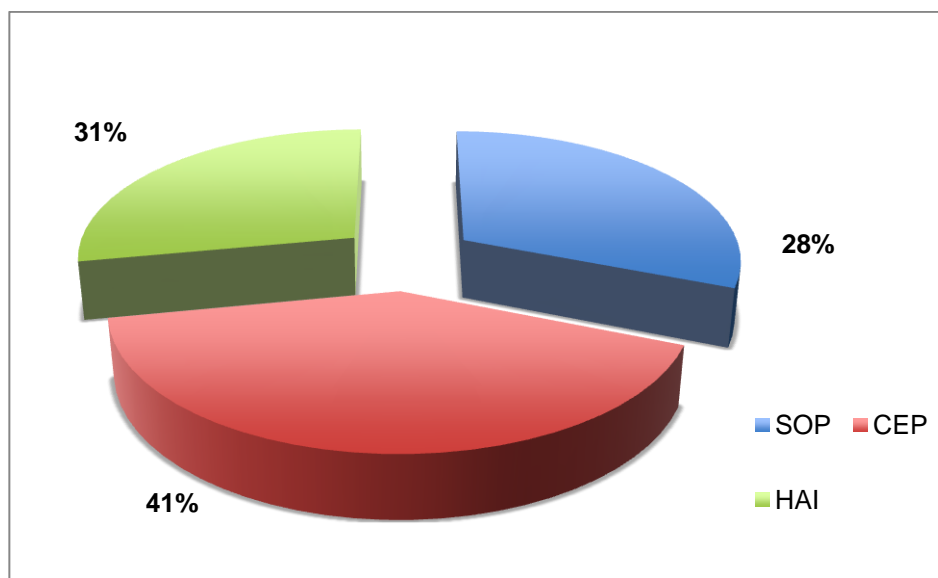


GRÁFICO 2 - TIPOS DE HEPATOPATIAS AUTOIMUNES NA EVOLUÇÃO

FONTE: O autor (2015)

Em relação aos marcadores sorológicos para hepatopatia crônica, 14 pacientes apresentaram ANA positivo, 12 pacientes com HAI tipo I e dois pacientes com CEP. Com AML positivo foram nove pacientes, seis pacientes com HAI tipo 1 e três pacientes com CEP. Com AM foram cinco pacientes, quatro com HAI tipo 1 e um com CEP. Com anti LKM tipo 1 foi um paciente com HAI tipo II. O p-Anca positivo foi observado em seis pacientes, sendo cinco pacientes com CEP e um paciente com síndrome de sobreposição HAI-CEP. Em nove pacientes o marcador p-Anca não foi realizado por falta de reagente (Tabela 5).

TABELA 5 - FREQUÊNCIA DE AUTOANTICORPOS AO DIAGNÓSTICO NAS HEPATOPATIAS AUTOIMUNES

HEPATOPATIAS AUTOIMUNES			
AUTOANTICORPOS	HEPATITE AUTOIMUNE (18)	COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA (13)	SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO HAI-CEP (1)
ANA	12 (66,6 %)	2 (15,3%)	0
AML	6 (33,3%)	3 (23,0%)	0
Anti-LKM	1 (5,5%)	0	0
AMA	4 (22,2%)	1 (7,6%)	0
p-Anca	0	5 (38,46%)	1 (100%)
EMA	1 (5,5%)	0	0

FONTE: O autor (2015)

Todos os pacientes apresentaram ceruloplasmina, α 1 antitripsina em níveis normais, e sorologias negativas para hepatites virais A, B e C.

Todos os pacientes realizaram ultrassonografia abdominal, sendo que em 26 (81%) pacientes foram visualizadas alterações hepáticas, como heterogeneidade do parênquima hepático, em seis pacientes não estava descrito o aspecto do parênquima hepático à ultrassonografia.

A endoscopia digestiva demonstrou varizes de esôfago em 16 (50,0%) pacientes, sendo que três (18,7%) apresentaram varizes de fino calibre, dois (12,5%) varizes de fino e médio calibre, quatro (25,0%) varizes de médio calibre, dois (12,5%) varizes de médio e grosso calibre e três (18,7%) varizes de grosso calibre. Em dois (12,5%) pacientes o laudo da endoscopia digestiva descrevia varizes com ligadura, porém sem sua classificação. Dezesesseis (50,0%) pacientes não apresentaram varizes de esôfago (Tabela 6).

Os 11 pacientes com varizes de esôfago de médio e grosso calibre foram submetidos à ligadura elástica profilática ou terapêutica.

TABELA 6 - FREQUÊNCIA DE VARIZES ESOFÁGICAS E SUA CLASSIFICAÇÃO

GRAU DE VARIZES	n =16 (50,0%)
Pequeno calibre	3 (18,7%)
Pequeno e médio calibre	2 (12,5%)
Médio calibre	4 (25,0%)
Médio e grande calibre	2 (12,5%)
Grande calibre	3 (18,7%)
Não descrito	2 (12,5%)

FONTE: O autor (2015)

Em todos os pacientes foi realizada biópsia hepática. Ao exame anatopatológico 24 (75,0%) pacientes apresentaram fibrose hepática. Dos pacientes com diagnóstico inicial de HAI, um (5,6%) paciente apresentou fibrose grau II, três (16,7%) pacientes fibrose grau III, 12 (66,7%) fibrose grau IV e dois pacientes sem descrição da fibrose na histologia. Dos pacientes com diagnóstico inicial de CEP, quatro (30,1%) pacientes apresentaram fibrose grau III, cinco (38,4%) grau IV e quatro sem descrição. O paciente com síndrome de sobreposição ao diagnóstico apresentava fibrose grau IV (Tabela 7).

TABELA 7 - ESTADIAMENTO DA FIBROSE OBSERVADA NA BIÓPSIA HEPÁTICA DE PORTADOR DE HEPATOPATIAS AUTOIMUNES AO DIAGNÓSTICO

ESTADIAMENTO	HEPATITE AUTOIMUNE (18)	COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA (13)	SOBREPOSIÇÃO HAI-CEP (1)
Grau II	1 (5,5%)	0	0
Grau III	3 (16,6%)	4 (30,8%)	0
Grau IV	12 (66,6%)	5 (38,5%)	1 (100%)
Ausência de fibrose	0	0	0
Sem descrição	2 (11,1%)	4 (30,76%)	0
Total	18	13	1

FONTE: O autor (2015)

No diagnóstico evolutivo, 11 (61%) pacientes com HAI realizaram biópsia hepática após o início do tratamento. Nove por não responderem satisfatoriamente ao tratamento de HAI e/ou evoluírem com bioquímica hepática de colestase, isto é, evoluíram com clínica sugestiva de síndrome de sobreposição de HAI-CEP. Destes nove pacientes, um apresentou fibrose grau III e oito pacientes fibrose grau IV. Os oito pacientes que apresentaram fibrose grau IV foram os que evoluíram para síndrome de sobreposição de HAI-CEP e já apresentavam fibrose grau IV na biópsia inicial. O paciente com fibrose grau III apresentava fibrose grau II no início do tratamento, mas fazia uso irregular da medicação.

Dois pacientes com HAI realizaram biópsia hepática após 3 anos de bioquímica hepática normal para avaliar a possibilidade de retirada do imunossupressor. Ambos apresentaram diminuição do grau de fibrose, um paciente de grau IV para grau II e o outro de grau IV para grau I, porém em nenhum deles foi suspensa a medicação devido à persistência de inflamação portal.

Em relação ao infiltrado inflamatório na biópsia inicial: 18 (18/32) apresentaram grande quantidade de plasmócitos, hepatite de interface estava presente em 18 (18/18) deles e alterações de ductos em 25 (25/32) pacientes.

Colangioressônancia foi realizada em 13 pacientes, três pacientes apresentavam alterações de ductos intrahepáticos, com diagnóstico de CEP. Nenhuma colangioressônancia mostrou alterações biliares extrahepáticas e 10 foram normais. Todos os 13 pacientes foram submetidos à biópsia hepática e estas apresentavam características histológicas de CEP.

Dos pacientes com hepatopatias crônicas, três (9,0%) apresentaram outra doença autoimune associada, sendo dois pacientes com CEP que apresentaram Doença de Crohn e um paciente, do sexo feminino com diagnóstico inicial de HAI que na evolução iniciou com dor abdominal e diarreia crônica, e teve o diagnóstico de DC e deficiência de IgA (Tabela 8). A biópsia intestinal mostrou histologia compatível com doença celíaca Grau 4 pelos critérios de Marsh, e apesar da deficiência de IgA o EMA era positivo.

TABELA 8 - DOENÇAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS À HEPATOPATIAS AUTOIMUNES

DOENÇA AUTOIMUNE ASSOCIADA	HEPATOPATIA AUTOIMUNE			
	CEP	HAI	SOP de HAI-CEP	TOTAL
Doença de Crohn	2	0	0	2
DC	0	1	0	1
Total	2	1	0	3

FONTE: O autor (2015)

5 DISCUSSÃO

5.1 DOENÇA CELÍACA

Os estudos no mundo e no Brasil demonstram maior prevalência da DC. Este dado foi observado em um levantamento do perfil clínico dos pacientes celíacos associados à Associação dos celíacos do Brasil na regional de Santa Catarina. Cassol *et al.* (2007), avaliou 145 celíacos e demonstrou prevalência de 2:1 no sexo feminino. Neste estudo não houve diferença da prevalência entre os sexos.

A doença celíaca (DC) antes considerada doença rara, relacionada principalmente a síndrome de má-absorção com desnutrição e diarreia crônica em crianças (forma clássica), vem sendo reconhecida como uma condição frequente, que pode acometer indivíduos de qualquer idade de diferentes origens étnicas, apresentando-se de variadas formas clínicas, inclusive sem as manifestações intestinais típicas e em pacientes completamente assintomáticos (TRONCONE; JABRI, 2011; RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

Em estudos realizados na década 90, grande proporção de pacientes era diagnosticado com a forma clássica (57,0% a 88,9%) (NEWTON; SHEREEN, 2012). Atualmente o diagnóstico da DC tem sido realizado em maior incidência nas formas oligosintomáticas ou assintomáticas. A proporção entre as formas sintomáticas e assintomáticas na população pediátrica é estimada em 1:7 pacientes (NEWTON; SHEREEN, 2012). As manifestações clínicas da DC são heterogêneas e os celíacos estão sendo mais diagnosticados do que no passado, devido ao melhor conhecimento sobre os aspectos da DC, o desenvolvimento dos exames sorológicos e, atualmente, exames de genotipagem (NEWTON; SHEREEN, 2012).

Os 70 pacientes com DC estudados apresentaram a forma não clássica (oligosintomáticas – 49,0%, e assintomáticas – 8,0%). Isto pode ser explicado porque os profissionais da área médica estão mais cientes de que a DC é uma condição frequente e também por este estudo ter sido realizado em um hospital referência. Muitos pacientes foram encaminhados da endocrinopediatria ou de outras especialidades por triagem de DC em pacientes com baixa estatura, diabetes melitos, hipotireoidismo ou Síndrome de Down.

Várias síndromes genéticas têm sido descritas em associação à DC, principalmente a Síndrome de Down, onde a DC está presente em 4,0% a 8,0% dos portadores desta síndrome, seguidas por Síndrome de Turner e Síndrome de William (NEWTON; SHEREEN, 2012; HUSBY *et al.*, 2012). No presente estudo, observou-se que a Síndrome de Down estava presente em 4,3% dos 70 celíacos avaliados, não sendo diagnosticado nenhum paciente com Síndrome de Turner e Síndrome de William. Talvez até por falta de triagem para DC nos ambulatórios em que estes pacientes são acompanhados.

Está claro que doença celíaca é uma doença sistêmica tanto com sintomas e sinais gastrointestinais como os extraintestinais. Deve-se enfatizar que, até o momento, os marcadores sorológicos e de histocompatibilidade não substituem a biópsia de intestino delgado que continua sendo o exame padrão-ouro para o diagnóstico, sendo a genotipagem reservada para casos duvidosos (HUSBY *et al.*, 2012; RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013), mais recomendados para exclusão de DC do que para diagnóstico de modo geral. Neste estudo os diagnósticos foram todos firmados através das biópsias intestinais.

5.2 DOENÇA CELÍACA E DOENÇAS AUTOIMUNES

Doença celíaca frequentemente pode coexistir com doenças autoimunes sistêmicas ou órgão-específicas. De 12% a 30% dos pacientes com DC apresentam outra doença autoimune associada. Entre elas a diabetes melitos tem maior associação com a DC (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013), e está presente em 20% dos celíacos, seguida pela tireoidite autoimune em aproximadamente 8% (NEWTON; SHEREEN, 2012). Neste estudo encontrou uma prevalência de 24,3% (17/70) dos pacientes com outra doença autoimune associada, sendo a DM em 15,7% dos pacientes celíacos, seguido de hipotireoidismo autoimune em 5,7% e da associação de DM com hipotireoidismo em 3,4% dos pacientes com DC. A frequência de doenças autoimunes associadas à DC em nesta população está de acordo com a literatura.

5.3 DOENÇA CELÍACA E DOENÇAS HEPÁTICAS AUTOIMUNE

Existem dois momentos significantes na história onde relata-se o envolvimento hepático na DC. Em meados de 1970 ocorreram os primeiros relatos de aumento das aminotransaminases nos celíacos não tratados e que retornavam a níveis normais com a DIG, e desde 1990 e mais recentemente, muitos estudos relevantes tem descrito a DC como uma desordem autoimune, deixando clara a associação entre DC e doenças hepáticas autoimunes não afetadas pela DIG (RUBIO-TAPA; MURRAY, 2007; MOUNAJJED *et al.*, 2011). Portanto, na DC o fígado está envolvido em duas formas clínicas: com hipertransaminasemia transitória ou como uma desordem autoimune crônica, sendo que na faixa pediátrica elas incluem a hepatite autoimune, colangite esclerosante primária ou síndrome de sobreposição da HAI com a CEP (RUBIO-TAPA; MURRAY, 2007; VOLTA, 2009; MOUNAJJED *et al.*, 2011).

A bioquímica hepática pode estar alterada em pacientes que apresentam a forma clássica da DC, ou ser uma apresentação atípica da DC (KAUKINEN *et al.*, 2002; DI BASE *et al.*, 2010; MOUNAJJED *et al.*, 2012). Em estudo com 114 pacientes pediátricos com diagnóstico de DC, 32% das crianças apresentavam aumento das transaminases ao diagnóstico, sendo que em 4,3% era a única manifestação clínica (VOLTA, 2009).

Alteração da bioquímica hepática tem sido relatada em 20% a 27% das crianças ao diagnóstico da DC. A elevação dos níveis séricos de TGO e/ou TGP, com menos de 5 vezes o valor normal são encontrados, e frequentemente esta alteração dos exames laboratoriais em pacientes com DC não é acompanhada de manifestação clínica hepática (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007). Os estudos mostram que alterações da TGO são geralmente mais freqüentes que da TGP. A elevação de FA é menos comum e reflete hiperparatireoidismo secundário, sendo a isoforma da fração óssea da FA a responsável por este aumento (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007). A GGT geralmente é normal.

Neste estudo a alteração bioquímica hepática estava presente em 19% dos pacientes que realizaram esta avaliação ao diagnóstico, 26 pacientes, sendo compatível com os dados da literatura. Aumento de TGP estava presente em todos os pacientes com alteração bioquímica hepática e, dois pacientes tinham alteração

da GGT, valores estes diferentes da literatura. A diferença na proporção das transaminases alteradas pode ter ocorrido pela característica retrospectiva desta pesquisa e nem todos os pacientes tiveram a função bioquímica hepática analisada ao diagnóstico, apenas pequena proporção. Em relação aos pacientes apresentarem aumento de GGT neste estudo e não ter sido descrito na literatura, pode ser pelo fato de que este exame não é realizado de rotina na clínica geral.

A “hepatite celíaca” é a forma mais comum de envolvimento hepático na DC. A adesão à dieta isenta de glúten leva a normalização da bioquímica hepática em 75% a 95% dos casos até um ano (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007; VOLTA, 2009). Os cinco pacientes deste estudo que apresentaram “hepatite celíaca”, três pacientes normalizaram a bioquímica hepática entre 5 meses a 7 meses da adesão a DIG, e dois deles não foi possível saber com quanto tempo de DIG normalizaram a bioquímica hepática. Em pacientes com persistência da alteração da bioquímica hepática ao diagnóstico, apesar da adesão a DIG, outra etiologia para a injúria hepática deve ser investigada.

Ocorreu hipertransaminasemia em cinco pacientes ao diagnóstico, com resolução após a adesão a DIG, portanto tendo o diagnóstico de “hepatite celíaca”, e um (1,7%) paciente do grupo dos celíacos apresentou alteração da bioquímica hepática na evolução, com diagnóstico compatível com CEP à CRNM e a biópsia hepática, necessitando de tratamento específico.

Mounajjed *et al.* revisaram as biópsias hepáticas em 30 pacientes com DC que apresentavam alteração da função bioquímica do fígado, sendo 19 pacientes com hepatopatia crônica autoimune. Houve diagnóstico de CEP em sete pacientes, todos com elevação da FA. Em cinco pacientes o diagnóstico de CEP foi realizado por alteração compatível na CPRE e/ou CRNM. Em dois pacientes a CRNM foi normal e o diagnóstico foi de colangite de pequenos ductos à biópsia hepática.

A associação entre DC e CEP é menor do que outras doenças hepáticas autoimunes. Em um estudo com 61 pacientes com CEP foi encontrada uma prevalência de DC em 1,6%, uma prevalência maior do que na população geral (VOLTA *et al.*, 2002). Um grande estudo realizado na Suécia sugere que a prevalência de CEP em pacientes com DC é de 4 a 8 vezes maior comparada com indivíduos sem DC (LUDVINGSSON *et al.*, 2007).

Na Itália, um estudo realizado por Ventura, Maggazu e Greco em 1999 com crianças com DC demonstrou uma prevalência de 1,1% de casos de hepatite

autoimune em pacientes com DC, principalmente naquelas crianças com mais de três anos à época do diagnóstico, e concluiu que o desenvolvimento dessas doenças autoimunes em pacientes celíacos pode estar relacionado com o tempo de exposição ao glúten (VENTURA *et al.*, 1999).

O efeito da DIG no curso da hepatopatia autoimune associada a DC é variável, com a maioria dos relatos demonstrando benefícios mínimos e poucos descrevem melhora significativa (KAUKINEN *et al.*, 2002). Alguns estudos questionam se no estágio inicial da CEP no paciente com DC poderia ocorrer melhora da lesão hepática com adesão a dieta isenta de glúten (VOLTA, 2009; DI BIASE *et al.*, 2010; MOUNAJJED *et al.*, 2011).

Na evolução, um paciente com DC demonstrou alteração da bioquímica hepática por mais de 6 meses, com positividade para p-Anca e relatando adesão à dieta ao glúten com EMA negativo. Foi então submetido à biópsia hepática que não demonstrou alteração sugestiva de hepatopatia autoimune, com apenas alguns linfócitos em espaço porta, sem hepatite de interface, plasmócitos ou alteração ductal e CRNM normal. Foi reforçada a importância da adesão à dieta, e na evolução os exames da bioquímica hepática normalizaram e o p-Anca negativou, sugerindo que poderia haver uma autoimunidade inicial que reverteu com a adesão à dieta.

O mecanismo de lesão hepática na DC não está claro, mas sugere causas que incluem a permeabilidade intestinal, sistema imunológico, inflamação e lesão da mucosa intestinal, má nutrição e super crescimento de bactérias intestinais (VOLTA, 2009; MURRAY *et al.*, 2008; MOUNAJJED *et al.*, 2011).

Uma explicação sobre as hepatopatias autoimunes associadas a DC e a “hepatite celíaca” é que são os extremos da lesão hepática induzida pelo glúten e que depende de fatores individuais como, predisposição genética, e principalmente da duração da exposição ao glúten levando a reversibilidade do dano hepático ou não. Outra hipótese é que as hepatopatias autoimunes e a “hepatite celíaca” são entidades distintas nas quais a associação entre HAI, CEP, CBP e DC fazem parte de um conjunto de doenças autoimunes que ocorre em pacientes com predisposição genética á doenças autoimunes (RABIO-TAPIA; MURRAY, 2007; VOLTA, 2009; MOUNAJJED *et al.*, 2011).

Talvez as duas hipóteses estejam corretas. Sabe-se que a não adesão à DIG aumenta o risco de desenvolvimento de outras doenças autoimunes (VENTURA

et al.,1999; KAUKINEN *et al.*, 2002; RABIO-TAPIA; MURRAY, 2007). A “hepatite celíaca” pode ser a manifestação inicial da lesão hepática induzida pelo glúten, mas dependendo da duração deste estímulo, e na presença da predisposição genética à hepatopatia autoimune, o desencadeamento de autoimunidade hepática pode iniciar-se e persistir, e a partir de um determinado ponto torna-se irreversível (MOUNAJJED *et al.*, 2011). A presença de p-Anca no paciente deste estudo com sua subsequente negatificação com adesão da DIG reforça esta teoria.

5.4 HEPATOPATIA AUTOIMUNE E DOENÇA CELÍACA

A HAI e a DC compartilham haplótipos HLA semelhantes (HLA DR3-DQ2 ou DR4-DQ8). Em estudos que relatam a prevalência de DC em pacientes com HAI as taxas variam de 4% à 6,4% (KAGNOFF, 2007; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007).

Em estudo, realizado com 96 crianças portadoras hepatite autoimune no *King's College*, em Londres, a prevalência de DC foi de 3,4% (VOLTA *et al.*, 2002).

Um estudo da *Mayo Clinic* em cooperação com a Universidade de Bologna – Itália, incluindo 181 pacientes adultos e pediátricos com hepatite autoimune (157 casos de HAI tipo 1 e 24 casos de HAI tipo 2), encontraram oito pacientes (4,4%) com EMA positivo do tipo IgA. Cinco desses pacientes aceitaram realizar a biópsia de duodeno e apresentaram biópsia de duodeno com atrofia vilositária subtotal (VOLTA, 2009). Um segundo estudo com 47 pacientes com HAI, três pacientes (6,4%) foram diagnosticados com DC (VOLTA, 2009).

Em outro estudo multicêntrico em pacientes pediátricos na Itália, a DC estava presente em proporção significativamente alta, em 16% das crianças com HAI (VOLTA, 2009).

Estes dados estão de acordo com a prevalência de DC na HAI encontrado em na população deste estudo, que foi 5,5% (1/18).

Depois de 6 meses com dieta isenta de glúten houve melhora do quadro nutricional devido ao restabelecimento da mucosa intestinal, tanto no paciente deste estudo com DC e HAI, como nos 5 pacientes no estudo da *Mayo Clinic*, porém a lesão autoimune no fígado manteve-se, necessitando de manutenção do imunossupressor para controle da inflamação hepatocítica. Mesmo assim é importante o tratamento da DC em pacientes com HAI para que se restabeleça a integridade da

mucosa duodenal, levando a melhor absorção de medicamentos e nutrientes, melhorando a qualidade de vida e também evitando o aparecimento de outras doenças autoimunes (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2009).

Poucos destes pacientes tem as manifestações intestinais clássicas, em vez disso, tendem a ter sintomas inespecíficos de doença hepática como fadiga e mal-estar (MOUNAJJED *et al.*, 2011). Esses dados sugerem que a triagem para DC deve ser realizado em pacientes com hepatite crônica atípica, em que se suspeita a origem autoimune. A doença celíaca pode ser silenciosa e somente ser reconhecida após o diagnóstico de hepatite autoimune (ELISEU; LOPES; DUQUE, 2013; MOUNAJJED *et al.*, 2011).

Magiore e Caprai, em um estudo de revisão sobre a relação das doenças hepáticas e a doença celíaca, concluíram que todos os tipos de doenças autoimunes podem estar associados com a DC, e a HAI foi a mais frequentemente encontrada; todos os subtipos de HAI podem estar associados com a DC mesmo a forma sem marcadores imunológicos. A deficiência completa de IgA e a presença de infiltrado eosinofílico no trato portal são características dos pacientes com HAI e DC e a reintrodução do glúten na dieta pode associar-se com a recaída das alterações hepáticas em pacientes sem imunossupressão (VENTURA *et al.*, 1999).

A paciente deste estudo com HAI que teve o diagnóstico de DC era portadora de deficiência de IgA, persiste usando imunossupressor com boa resposta da bioquímica hepática, porém em certo período de transgressão da DIG, desenvolveu artralgia e anticorpo anticardiolipina positivo, com negatização do anticorpo e resolução dos sintomas após retorno a adesão à DIG, reforçando a importância da adesão à dieta para evitar outras doenças autoimunes.

Embora não tão frequente como a HAI a associação de DC à CEP também é descrita em 2 a 3% dos pacientes. A associação entre DC e CEP provavelmente é devido ao fator genético compartilhado com o sistema HLA-DQ2 (DRASTICH *et al.*, 2012).

Volta apresentou três casos de CEP com diagnóstico confirmado por colangiopancreatografia retrógrada endoscopia e biópsia hepática que apresentavam sinais de má absorção. Realizado o diagnóstico de DC e instituída a dieta isenta de glúten ocorreu melhora importante da desnutrição, porém não houve resolução da CEP (VOLTA *et al.*, 2002).

Dos 13 pacientes com CEP, nenhum teve EMA positivo, porém no acompanhamento a longo prazo, à atenção para esta possibilidade é importante caso apareça sintomas sugestivos intestinais ou extraintestinais de DC.

É importante notar que 78% dos pacientes com hepatopatia autoimune, independentes da doença; HAI, CEP ou sobreposição de HAI-CEP, apresentaram fibrose avançada (grau III e IV) já ao diagnóstico. Em estudos norte americanos e europeus a proporção de pacientes com fibrose avançada é menor (CELLI, 2005), demonstrando atraso importante no diagnóstico destas doenças em nosso meio. Isso reforça a importância da solicitação de exames para rastreamento de doença hepática em pacientes com sintomas crônicos inespecíficos (fadiga, náuseas, dor abdominal, prurido), mas que podem ser os únicos a sugerirem hepatopatia, já que a maioria dos pacientes não apresenta sintomatologia exuberante, para evitar o diagnóstico em fases avançadas, com cirrose e sinais de hipertensão porta e por vezes com hemorragia digestiva alta (CELLI, 2005).

Embora a biópsia hepática represente apenas uma amostragem do tecido hepático, e a sensibilidade e especificidade para diagnóstico de cirrose e graduação de fibrose não seja alta e neste estudo exista um viés de seleção, porque a maioria dos pacientes que foram rebiopsiados foram os que não evoluíram bem, e evoluíram com diagnóstico de síndrome de sobreposição de HAI-CEP, todos tinham fibrose grau IV e mantiveram esta graduação de fibrose. Já os dois pacientes com HAI com boa evolução apresentaram redução da fibrose, o que é descrito na literatura (CELLI, 2005; LIBERAL *et al.*, 2013) reforçando a necessidade de diagnóstico e tratamento precoce, não só para evitar a progressão da doença mas também para possibilitar a sua regressão.

Os dados deste trabalho foram semelhantes ao da literatura e as evidências indicam que o envolvimento do fígado pode ser uma manifestação extraintestinal da DC ou uma manifestação da pré disposição à outras doenças autoimunes. Os exames para investigação de hepatopatia autoimune são recomendados em pacientes com DC com persistência da alteração da bioquímica hepática, mesmo com DIG. Por outro lado, a triagem para DC deve ser considerada para pacientes com hepatopatia autoimune, independente da existência de queixas gastrointestinais.

6 CONCLUSÃO

- a) A prevalência de DC em pacientes com hepatopatia autoimune foi de 3,1% (1/32).
- b) A prevalência de hepatopatia autoimune em pacientes com DC foi de 1,7% (1/59).
- c) A presença de alteração da bioquímica hepática ao diagnóstico ocorreu em 19% dos pacientes com DC envolvidos, e todos evoluíram com normalização da bioquímica hepática após a adesão a dieta isenta de glúten.

REFERÊNCIAS

AKOBENG, A.K.; RAMANAN, A.V.; BUCHAN, I.; HELLER, R.F. Effect of breastfeeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Arch Dis Child**, v.91, p.39-43, 2006.

ALVAREZ, F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. **Clin Liver Dis**, v.10, p.89-107, 2006.

Bai, J.; Zeballos, E.; Fried, M.; Corazza, G.R.; Schuppan, D.; Farthing, M.J.G.; Catassi, C.; Greco, L.; Cohen, H.; Krabshuis. Coeliac Disease. **World Gastroenterol Org Pract Guidelines**, 2005. Disponível em: www.worldgastroenterology.org/asset/guidelines/coeliac_disease_pt.pdf. Acesso em 14 julho 2013

BELTRAME, A. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença celíaca – Sistema único de saúde. Ministério da saúde – Brasil. Ministério da Saúde, 2009.

BOBERG, K.M.; CHAPMAN, R.W.; HIRSCHFIELD, G.M.; LOHSE, A.W.; MANNS, M.P.; SCHRUMPF, E.; BEHALF OF THE INTERNATIONAL AUTOIMMUNE HEPATITIS GROUP. Overlap syndromes: The international autoimmune hepatitis group (IAIHG) position statement on a controversial issue. **J Hepatol**, v.54, p.374-385, 2011.

BRUSSE, E.; MAAT-KIEVIT, J.A.; VAN SWIETEN, J.C. Diagnosis and management of early – and late – onset cerebellar ataxia. **Clin Genet**, v.71, p.12-24, 2007.

BÜRK, K.; BÖSCH, S.; MÜLLER, C.A.; MELMS, A.; ZÜHLKE, C.; BESENTHAL, I.; SKALEJ, M.; RUCK, P.; FERBER, S.; KLOCKGETHER, T.; DICHGANS, J. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. **Brain**, v.124, p.1013-1019, 2001.

CAPRONI, M.; BONCIOLINI, V.; D'ERRICO, A.; ANTIGA, E.; FABBRI, P. Celiac disease and dermatologic manifestations: many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. **Gastroenterol Res Pract**, V.2012, p.1-12, 2012.

CASSOL, C.A.; PELLEGRIN, C.P.; WAHYS, M.L.C.; PIRES, M.M.S.; NASSAR, S.M. Perfil clinic dos membros da associação dos celíacos do Brasil: regional de Santa Catarina (ACELBRA-SC). **Arq Gastroenterol**, v.44, n.3, p.257-265, 2007.

CELLI, A. **Estudo retrospectivo clinico, laboratorial e anatomo-patológico na hepatite auto-imune: comparação entre pacientes adultos e pediátricos. Saúde da criança e do adolescente.** 109 f. Tese (Doutorado na saúde da criança e do adolescente) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.

CHAPMAN, R.; FEVERY, J.; KALLOO, A.; NAGORNEY, D.M.; BOBERG, K.M.; SHNEIDR, B.; GORES, G.J. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. **Hepatol**, v.51, n.2, p.660-678, 2010.

CZAJA, A.J. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. **Dig Dis Sci**, v.58, p.326-343, 2013.

DE TOMMASO, A.M.A.; PORTA, G. Manual de hepatologia pediátrica. **Editora Atheneu**, São Paulo, 2009.

DI BIASE, A.R.; COLECCHIA, A.; SCAIOLI, E.; BERRI, R.; VIOLA, L.; VESTITO, A.; BALLI, F.; FESTI, D. Autoimmune liver in a paediatric population with coeliac disease – a 10 – year single-centre experience. **Aliment Pharmacol Ther**, v.31, p.253-260, 2010.

DRASTICH, P.; HONSOVÁ, E.; LONDEREROVÁ, A.; JARESOVÁ, M.; PEKÁRIKOVÁ, A.; HOFFMANOVÁ, I.; TUCKOVÁ, L.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; SPICÁK, J.; SÁNCHEZ, D. Celiac disease markers in patients with liver diseases: A single center large scale screening study. **World J Gastroenterol**, v.18, p.6255-6262, 2012.

ELISEU, L.; LOPES, S.; DUQUE, G. Hypertransaminasemia in celiac disease: Celiac or autoimmune hepatitis? **J Port Gastreenterol**, v.20, p.4, 2013.

EVANS, K.E.; SANDERS, D.S. Celiac disease. **Gastroenterol Clin N Am**, v.41, p.639-650, 2012.

FREEMAN, H.J. Neurological disorders in adult celiac disease. **Can J Gastroenterol**, v.22, n.11, p.909-911, 2008.

GANDOLFI, L.; PRATESI, R.; CORDOBA, J.C.M.; TAULI, P.L.; GASPARIN, M.; CATASSI, C. Prevalence of celiac disease among blood donors in brazil. **Am J Gastroenterol**, v.95, p.689-692, 2000.

GARIOUD, A.; SEKSIK, P.; CHRÉTIEN, Y.; CORPHECHOT, C.; POUPON, R.; POUPON, R.E.; CHAZOUILLÉRES, O. Characteristics and clinical course of primary sclerosing cholangitis in France: a prospective cohort study. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v.22, n.7, p.842-847, 2010.

GLEESON, D.; HENEGHAN, M.A. British society of gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. **Gut**, v.60, p.1611-1629. 2010.

GOSSARD, A.A.; LINDOR, K.D. Autoimmune hepatitis: a review. **Am J Gastroenterol**, v.47, p.498-503, 2012.

GREGORIO, G.V.; PORTMANN, B.; KARANI, J.; HARRISON, P.; DONALDSON, P.T.; VERGANI, D.; MIELI-VERGANI, G. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. **Hepatol**, v.33, n.3, p.544-553, 2001.

HENEGHAN, M.A.; KRIESE, S. autoimmune hepatitis. **Medicine**, v.39:10, p.580-584, 2011.

HENNES, E.M.; ZENIYA, M.; CZAJA, A.J.; PARÉS, A.; DALEKOS, G.N.; KRAWITT, E.L.; BITTENCOURT, P.L.; PORTA, G.; BOBERG, K.M.; HOFER, H.; BIANCHI, F.B.; SHIBATA, M.; SCHRAMM, C.; TORRES, B.E.; GALLE, P.R.; MCFARLANE, I.; DIENES, H.; LOHSE, A.W.; AND THE INTERNATIONAL AUTOIMMUNE HEPATITIS GROUP. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. **Hepatol**, v.48, n.1, p.169-176, 2008.

HUSBY, S.; KOLETZKO, S.; KORPONAY-SZABÓ, I.R.; MEARIN, M.L.; PHILLIPS, A.; SHAMIR, R.; TRONCONE, R.; GIERSIEPEN, K.; BRANSKI, D.; CATASI, C.; LELGEMAN, M.; MÄKI, M.; RIBES-KONINCKX, C.; VENTURA, A.; ZIMMER, K.P.

European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. **JPGN**, v.54, n.1, 2012.

KAGNOFF, M.F. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. **The J Clinical Investigation**, v.117, n.1, p.41-49, 2007.

KAUKINEN, K.; HALME, L.; COLLIN, P.; FÄRKKILÄ, M.; MÄKI, M.; VEHMANEN, P.; PARTANEN, J.; HÖCKERSTEDT, K. Celiac disease in patients with severe liver disease: Gluten-free diet may reverse hepatic failure. **Gastroenterol**, v.122, p.881-888, 2002.

KERKAR, N.; MILOH, T. Sclerosing cholangitis: pediatric perspective. **Current Gastroenterol Rep**, v.12, p.195-202, 2010.

LEBENTHAL, E.; SHTEYER, E.; BRANSKI, D. The changing clinical presentation of celiac disease. **Pediatr Adolesc Med Basel, Kager**, v.12, p.18-22, 2008.

LEE, W.S.; SAW, C.B.; SARJI, S.A. Autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome in a child: Diagnostic usefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography. **J Paediatr Child Health**, v.41, p.225-227, 2005.

LEMER, A. New therapeutic strategies for celiac disease, **Autoimmunity Reviews**, v.9, n.3, p.144-147, 2010.

LEVY, C.; LINDOR, K.D. Primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, Natural history, and prognosis. **Seminars Liver Dis**, v.26, n.1, p.22-30, 2006.

LIBERAL, R.; GRANT, C.R.; MIELI-VERGANI, G.; VERGANI, D. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. **J Autoimm**, v.41, p.126-139, 2013.

LOSOWSKY, M.S. A history of coeliac disease. **Digestive Dis**, v.26, p.112-120, 2008.

LUDVIGSSON, J.F.; ELFSTROM, P.; BROOME, U.; EKBOM, A.; MONTGOMERY, S.M. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v.5, p.63-69, 2007.

MACFAUL, G.R.; CHAPMAN, R.W. Sclerosing cholangitis. **Current Opinion Gastroenterol**, v.22, p.288-293, 2006.

MAGGS, J.R.L.; CHAPMAN, R.W. Sclerosing cholangitis. **Current Opinion Gastroenterology**, v.23, p.310-316, 2007.

MAGGIORE, G; CAPRAI, S. The liver in celiac disease, **J Ped Gastroenterol Nutr**, v. 37, p.117-119, 2003.

MANNS, M.P.; CZAJA, A.J.; GORHAM, J.D.; KRAWITT, E.L.; MIELI-VERGANI, G.; VERGANI, D.; VIERLING, J.M. Diagnosis and management of Autoimmune hepatitis. **Hepatol**, v.51, n.6, p.2193-2213, 2010.

MAY, D.S.; FRANCA, R.; FERREIRA, C.D.; DIAS, A.M.; ANDRADE, C.F.; SILVA, L.R. Manifestações auto-ímmunes associadas em pacientes com hepatite auto-ímmune. **R Ci méd biol**, v.6, n.2, p.183-189, 2007.

MIELI-VERGANI, G.; VERGANI, D. Unique features of primary sclerosing cholangitis in children. **Current Opinion Gastroenterol**, v.26, p.265-268, 2010.

MOUNAJED, T.; OXENTENKO, A.; SHIMIDT, E.; SMYRK, T. Clinical manifestations, histologic features, and response to gluten-free diet in 30 patients. **Am J Clin Pathol**, v.136, p.128-137, 2011.

MURRAY, J.A.; RUBIO-TAPIA, A.; DYKE, C.T.V.; BROGAN, D.L.; KNIPSCHILD, M.A.; LAHR, B.; RUMALLA, A.; ZINSMEISTER, A.R.; GOSTOUT, C.J. Mucosal atrophy in celiac disease: Extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v.6, p.186-193, 2008.

NEWTON, K.P.; SHEREEN, A.S. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. **Semin Immunopathol**, v.34, p.479-496, 2012.

OLIVEIRA, R.P.; SDEPANIAN, V.L.; BARRETO, J.A.; CORTEZ, A.J.P.; CARVALHO, F.O.; BORDIN, J.O.; SOARES, M.A.C.; PATRÍCIO, F.R.S; KAWAKAMI, E.; MORAIS, M.B.; FAGUNDES-NETO, U. High prevalence of celiac disease in brazilian blood donor volunteers based on screening by iga antitissue transglutaminase antibody. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v.19, ed.1, p.43-49, 2007.

PAPAMICHALIS, P.A.; ZACHOU, K.; KOUKOULIS, G.; VELONI, A.; KARACOSTA, E.; KYPRI, L.; MAMALLOUDIS, I.; GABETA, S.; RIGOPOULOU, E.I.; LOHSE, A.W.; DALEKOS, G.N. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. **J Autoimm Dis**, v.4:3, 2007.

PAULLEY, J.W. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. jejuna and lymph-node biopsies. **Brit Med J**, p.1318-1321, 1954.

RASHTAK, S.; MARIETTA, E.V.; MURRAY, J.A. Celiac sprue: a unique autoimmune disorder. **Exp Ver Clin Immunol**, v.5, p.593-604, 2009.

RIOS, M.; SÃO SIMÃO, T.; VIZCAÍNO, J.R.; MEDINA, M.; PEREIRA, F.; SILVA, S.S. Doença hepática autoimune na criança e no adolescente – dificuldade no diagnóstico. **J Port Gastroenterol**, v.19, p.229-240, 2012.

RUBIO-TAPIA, A.; MURRAY, J.A. The liver in Celiac disease, **Hepatol**, v.46, n.5, p.1650-1658, 2007.

RUBIO-TAPIA, A.; HILL, I.D.; KELLY, C.P.; CLADERWOOD, A.H.; MUTTAY, J.A. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. **Am J Gastroenterol**, v.108, p.656-676, 2013.

SAARINEN, S.; OLERUP, O.; BROOMÉ, U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. **Am J Gastroenterol**, v.95, n.11, p.3195-3199, 2000.

SÃO SIMÃO, T.; RIOS, M.; VIZCAÍNO, J.R.; PEREIRA, F.; SILVA, E.S. Síndrome de overlap entre Colangite esclerosante primária e hepatite auto-imune – um caso com apresentação sequencial ao longo dos anos. Nascer e crescer. **Rev Hosp Crianças Maria Pia**, v.XXI, n.2, p.102-106, 2012.

SCHRAMM, C.; LOHSE, A.W. Overlap syndromes of cholestatic liver diseases and autoimmune hepatitis. **Clin Rev Allergy Immunol**, v.28, p.105-114, 2005.

SCHUPPAN, D.; JUNKER, Y.; BARISAN, D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. **Gastroenterol**, v. 137, p.1912-1933, 2009.

SINAKOS, E.; MARSCHALL, H.; KOWDLEY, K.V.; BEFELER, A.; KEACH, J.; LINDOR, K. Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: Relation to disease progression. **Hepatol**, v.52, n.1, p.197-203, 2010.

SMITS B.J. History of coeliac disease. **Brit Med J**, v. 298, p. 387-387, 1989.

STRASSBURG, C.P. Autoimmune hepatitis. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v.24, p.667-682, 2010.

STRASSBURG, C.P.; MANNING, M.P. Therapy of Autoimmune hepatitis. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v.25, p.673-687, 2011.

TRONCONE, R.; JABRI, B. Coeliac disease and gluten sensitivity. **J Intern Med**, v.269, p.582-590, 2011.

VENTURA, A.; MAGAZZÚ, G.; GRECO, L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study group for Autoimmune disorders in celiac disease. **Am J Gastroenterol**, v.117, p.297-303, 1999.

VOLTA, U.; RODRIGO, L.; GRANITO, A.; PETROLINI, N.; MURATORI, P.; MURATORI, L.; LINARES, A.; VERONESI, L.; FUENTES, D.; ZAULI, D.; BIANCHI, F.B. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. **Am J Gastroenterol**, v.97, n.10, p.2609-2613, 2002.

VOLTA, U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. **Clinic Rev Allerg Immunol**, v.36, p.62-70, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

DOENÇA HEPÁTICA AUTOIMUNE – GRUPO 2

1. Nome _____ Reg n° _____
2. Sexo 1.fem; 2.masc
3. Procedência _____ data de nasc. ___/___/___ Idade ___
4. Qual diagnóstico inicial:
- 4.1. Diagnóstico evolutivo:
1. Doença celíaca 2 Hepatite auto-imune 3. Colangite esclerosante primária
4. Overlap (HAI + CEP)
5. Doença auto-imune
1. Tireoidite auto-imune 2. Diabetes melittus I 3. Outras
- Qual: _____
6. Data do diagnóstico ___/___/___ Idade ao diagnóstico _____
7. Marcadores Sorológicos: 1. Positivo 2. Negativo 3. Não realizado
1. anticorpo antiendomiso
2. anticorpo antinucleares (AAN)
3. antimúsculo liso (AAML)
4. anticorpo antimitocondriais (AM)
5. anticorpo contra fração microssomal fígado/rim(LKM)
6. P-anca
7. outros
8. Níveis de IgA 1. Normal 2. Diminuído 3. Aumentado
9. Biópsia Intestinal: Marsh 11 1. 0, 2. 1, 3. 2, 4. 3a, 5. 3b, 6. 4
- 9.1. Compatível com doença celíaca: 1.sim 2.não
10. Data do diagnóstico da Doença Celíaca ___/___/___

11. Sintoma da DC: 1.sim 2.não

Quais: _____

12. Biopsia Hepática: 1.sim 2.não

1. Inflamação: 1.Portal, 2.Peri portal, 3.Parênquima

2. Fibrose: Escore ;

3. Cirrose

4. Presença de plasmócitos:

5. Hepatite de interface:

6. Alteração dos ductos:

Qual: _____

Hepatite auto-imune:

CEP:

Overlap:

13. Colangiopancreatografia Retrograda endoscópica: 1.sim 2.não

14. Colangiressonancia: 1.sim 2.não

Alterações ductos intrahepaticos

Alterações ductos extrahepaticos

Normal

Colangite esclerosante primária

15. Ceruplasmina 1. normal, 2. diminuído

16. Globulina 1. normal, 2. aumentado, 3. Diminuído

16.1 Quantas vezes do normal: 1.1,5 2.2,0 3.2,5 4.3,0

17. A1 anti-tripsina 1. normal, 2. aumentado, 3. diminuído

18. Hepatite C: Anti HCV 1. positivo, 2. negativo

19. Hepatite B: HBsAg ; anti HBs ; anti HBc IgM ; anti HBc IgT ;

HBeAg ; Anti HBe

20. Ecoabdominal: Alteração hepatica 1. sim, 2. não

Qual: _____

21. Endoscopia digestiva alta: ; Varizes 1. sim, 2. não

APÊNDICE 2

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

DOENÇA CELÍACA – GRUPO 1

1. Nome _____ Reg nº _____
2. Sexo 1.Fem; 2.masc
3. Procedência _____ data de nasc. ___/___/___ Idade ___
4. Qual diagnóstico inicial:
1. Doença celíaca 2 Hepatite auto-imune 3. Colangite esclerosante primária
4. Overlap (HAI + CEP)
5. Doença auto-imune associada
1. Tireoidite auto-imune 2. Diabetes melittus I 3. Hepatite auto-imune
4. Colangite esclerosante primária 5. Overlap (HAI+CEP) 6. outras
6. Data do diagnóstico ___/___/___ Idade ao diagnóstico _____
7. Marcadores Sorológicos: 1. Positivo 2. Negativo
1. anticorpo antiendomisio
8. Níveis de IgA 1. Normal 2. Diminuído 3. Aumentado
9. Biópsia Intestinal: Marsh 1. 0, 2. 1, 3. 2, 4. 3a, 5. 3b, 6. 4
- Compatível com doença celíaca 1.sim 2.não
10. Qual o tipo de DC: 1.clássica,2.Oligoassintomática,3.Assintomática,4.Atípica
11. Alterações Hepáticas ao diagnóstico 1.sim 2.não Quanto tempo _____
12. Quais: TGO ; TGP ; FA ; GGT ; Bt
- 12.1 Aumento de quantas vezes do normal: 1.1,5 2.2,0 3.2,5 4.3,0 5.3,5
13. Sinais e Sintomas hepáticos; 1. sim 2. não
14. Melhora com a dieta isenta de glúten 1. sim 2. Não
15. Adesão a dieta : 1.sim 2. não 3. parcial
16. Persiste com a alteração hepática na evolução 1. sim 2. não

17. Auto-anticorpos 1. presentes 2. ausentes

- 1. Anticorpo antinucleares (AAN)
- 2. Antimúsculo liso (AAML)
- 3. Anticorpo antimitocondriais (AM)
- 4. Anticorpo contra fração microssomal fígado/rim(LKM)
- 5. Outros

18. Biopsia Hepática: 1.sim 2.não

1. Inflamação: 1.portal, 2.Peri portal, 3.parênquima

2. Fibrose:

3. Cirrose

4. Presença de plasmócitos:

5. Hepatite de interface:

6. Esteatose hepática:

6. Alteração dos ductos: Qual: _____

Hepatite auto-imune:

CEP:

Overlap:

Outros

19. Colangiopancreatografia Retrograda endoscópica: 1.sim 2.não

20. Colangiressonancia: 1.sim 2.não

Alterações ductos intrahepaticos

Alterações ductos extrahepaticos

Normal

Colangite esclerosante primária

21. Ceruplasmina 1. normal, 2. diminuído

22. Globulina 1. normal, 2. aumentado, 3. Diminuído

22.1 Quantas vezes do normal: 1.1,5 2.2,0 3.2,5 4.3,0

23. A1 anti-tripsina 1. normal, 2. aumentado, 3. diminuído
24. Hepatite C: Anti HCV 1. positivo, 2. negativo
25. Hepatite B: HBsAg ; anti HBs ; anti HBc IgM ; anti HBc IgT ;
HBeAg ; Anti HBe
26. Ecoabdominal: Alteração hepática 1. sim, 2. não
Qual: _____
27. Endoscopia digestiva alta: ; Varizes 1. sim, 2. Não
28. Tem constipação: 1. sim 2. não

ANEXOS

ANEXO 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Projeto: Alterações Hepáticas em crianças e adolescentes com doença celíaca, e diagnóstico de doença celíaca em pacientes com hepatopatia crônica auto-imune.

Investigador: Dr^a Zeni Cristina Barbero Klem

Local da Pesquisa: Ambulatório de Hepatogastropediatria do Hospital de Clínica da Universidade Federal do Paraná

**Endereço e telefone : Rua General Carneiro 181, HC-UFPR Sam 2 ,
(41) 3360-1800, Ramal 7892**


PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca é alergia ao glúten, produto que está presente na farinha de trigo. Ela apresenta vários tipos de sintomas, o que torna o seu diagnóstico um desafio em muitas situações. Os sintomas podem variar desde uma diarreia até sintomas que não envolve o intestino (infertilidade, osteoporose, anemia por deficiência de ferro). O envolvimento do fígado na doença celíaca é amplamente reconhecido que pode ter resolução com a dieta adequada, devido a isto a importância de estudar a relação da doença celíaca com as doenças do fígado.


MARIA JOSE MOCELIN
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do HC/UFPR
Matrícula 7462

PROPÓSITO DO ESTUDO

Pesquisar doença celíaca (alergia ao glúten) e doenças do fígado em crianças e adolescentes; Avaliar a presença de alteração dos exames do fígado em pacientes com diagnóstico de doença celíaca, bem como sua causa e evolução.

SELEÇÃO

São incluídas as crianças e adolescentes com diagnóstico de doença celíaca (alergia ao glúten) e as que possuem diagnósticos de doença do fígado acompanhados no ambulatório de Hepatogastropediatria do HC-Universidade Federal do Paraná.

PROCEDIMENTOS

No seu filho com doença celíaca será pesquisada a presença de doença do fígado e no seu filho tem hepatite auto-imune ou colangite esclerosante primária será pesquisado se ele tem doença celíaca.

PARTICIPACÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar do estudo, Você pode sair do estudo a qualquer momento depois que decidiu participar. Caso você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você e ao seu filho por participar deste estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPACÃO

Não haverá nenhum pagamento pela participação do seu filho no estudo

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O investigador responsável pelo estudo, Dr^a Zeni Cristina Barbero Klem e equipe, irá coletar informações do prontuário da sua criança, onde estão os resultados dos exames que seu filho realizou ou vai realizar. O trabalho será desenvolvido nas dependências do Serviço de Hepatogastropediatria do HC-UFPR no período de setembro de 2011 a março de 2012.

Todos os dados coletados serão mantidos em segredo. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (Drª Zeni Cristina Barbero Klem) no HC-UFPR, no Sam 2, no telefone 3360-1800, ramal 7892, nas segundas-feiras e quintas-feiras pela manhã. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

PATROCINADOR:

Não há patrocinador para a pesquisa.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PACIENTE

NOME DO RESPONSÁVEL

Drª Zeni Cristina Barbero Klem
pesquisadora

ASSINATURA

ASSINATURA

Curitiba, _____



ANEXO 2

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS

Curitiba, 09 de agosto de 2011.

Ilmo (a) Sr. (a)
Zeni Cristina Barbero Klem
Hospital de Clínicas da UFPR
Curitiba - PR

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado: "ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA CELÍACA, E DIAGNOSTICO DE DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES COM HEPATOPATIA CRÔNICA AUTO-IMUNE", foi analisado com pendência pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 26 de julho de 2011. Após, analisada as respostas das pendências encaminhadas pela pesquisadora, este CEP/HC considera o projeto aprovado em 08 de agosto de 2011.

O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0175.0.208.000-11
Registro CEP: 2556.163/2011-07

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: fevereiro de 2012.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

PRODUÇÃO ACADÊMICA

ARTIGO A SER SUBMETIDO EM REVISTA CIENTIFICA INDEXADA

ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA CELÍACA E DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES COM HEPATOPATIA AUTOIMUNE

Zeni Cristina Barbero Klem¹, Adriane Celli², Monica Nunes Lima³,
Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do
Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

¹ Médica. Aluna do Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente – UFPR.

² Professora Adjunta do Departamento de Pediatria – Universidade Federal do Paraná. Doutora em Pediatria e Gastroenterologia Pediátrica. Chefe do Serviço de Hepatogastroenterologia do Departamento de Pediatria – UFPR. Professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente – UFPR.

³ Professora Associada do Departamento de Pediatria – Universidade Federal do Paraná. Doutora em Pediatria e Terapia Intensiva neonatal. Responsável pela Unidade de Estatística em Saúde. Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em saúde da Criança e do Adolescente – UFPR.

Resumo

Introdução: Numerosas doenças tem sido descritas em associação com doença celíaca (DC), a maioria delas de origem autoimune. Entre as muitas manifestações clínicas descritas da DC estão as hepatites associadas a DC: a "hepatite celíaca" e as hepatopatias autoimunes. A mais comum é a "hepatite celíaca", caracterizada por aumento nos níveis séricos das transaminases e esta forma de hepatite responde a dieta isenta de glúten (DIG). Já as hepatopatias autoimunes na criança, que incluem a hepatite autoimune, colangite esclerosante primária e a sobreposição de HAI e CEP, não respondem a dieta isenta de glúten, e se não diagnosticadas e não tratadas tem alto índice de morbidade e mortalidade. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de DC em crianças e adolescentes com hepatopatias autoimunes, e hepatopatias autoimunes em crianças e adolescentes com DC; também avaliar a presença de

alteração bioquímica hepática em pacientes com diagnóstico de DC, bem como sua etiologia e evolução. **Método:** Estudo observacional, analítico, transversal e ambispectivo envolvendo pacientes com idade entre zero a 21 anos, de ambos os sexos e com diagnóstico de DC, HAI, CEP ou síndrome de sobreposição HAI e CEP acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Os grupos de estudos foram compostos por 70 pacientes celíacos e 32 pacientes com hepatopatias autoimunes. **Resultados:** Nos pacientes com DC a bioquímica hepática foi avaliada ao diagnóstico em 26 pacientes; destes, 5 (19%) pacientes apresentavam alterações na bioquímica hepática, que normalizou após a DIG. No acompanhamento dos pacientes com DC, um paciente evoluiu com CEP. Outro paciente apresentou "hepatite celíaca" após 12 anos de acompanhamento por não aderência à DIG. No grupo com hepatopatias autoimunes um (3%) paciente com diagnóstico de HAI evoluiu com dor abdominal e diarreia crônica e teve o diagnóstico de DC. **Conclusão:** Os resultados encontrados foram semelhantes aos relatados na literatura. A DC é fator de risco para hepatopatia autoimune e hepatopatia autoimune é fator de risco para DC. Durante o acompanhamento dos doentes celíacos deve-se estar atento para a possibilidade de desenvolvimento de hepatopatia autoimune e vice-versa.

Palavras-chaves: Doença Celíaca. Hepatopatia Autoimune. Hepatite Autoimune. Colangite Esclerosante Primária. Criança.

Abstract

Introduction: Numerous diseases have been described in association with celiac disease, of them of autoimmune etiology. Among the celiac disease (CD) clinical presentations that have been described, are the hepatitis-associated to CD: the “celiac hepatitis” and the autoimmune diseases of the liver. The most common is the “celiac hepatitis”, which is characterized by high serum levels of transaminases. This form of hepatitis improves with the adherence to a gluten free diet (GFD). However, the autoimmune diseases of the liver during childhood, which includes autoimmune hepatitis (AIH), primary sclerosing cholangitis (PSC) and overlap syndrome do not respond to a gluten free diet and if not diagnosed and not treated have high morbidity and mortality index. **Objectives:** To evaluate the prevalence of CD in children and adolescents with autoimmune liver diseases, and the prevalence of autoimmune liver diseases in children and adolescents with CD, as well as to evaluate the presence of liver biochemical alterations in patients diagnosed with CD, as well as its etiology and follow-up. **Methods:** A retrospective transversal ambispect study, with patients of both sex aged between zero and 21 years, and diagnosed with CD, AIH, PSC or Overlap syndrome followed at the Pediatric Gastroenterology and Hepatology outpatient clinics of Universidade Federal do Paraná. **Results:** The group comprised of 70 celiac patients and the 32 chronic autoimmune liver diseases; 26 patients from the CD group had the hepatic biochemistry evaluated to diagnose among them, 5 (19%) had elevated hepatic biochemistry that normalized after GFD. During follow up of the CD patients, 1 patient developed PSC. Another patient presented with “celiac hepatitis” after 12 years of follow up for not coping with the GFD. From the group with autoimmune liver disease, 1 (3%) patient diagnosed with AIH developed abdominal pain and chronic diarrhea during follow-up and was diagnosed with CD. **Conclusion:** These results are similar to the peer reviewed literature. CD is a risk factor for autoimmune liver disease and autoimmune hepatitis is a risk factor for CD. During the follow up of CD patients, we must be aware that they may develop chronic autoimmune liver disease and vice-versa.

Key words: Celiac Disease. Chronic Autoimmune Liver Disease. Autoimmune Hepatitis. Primary Sclerosing Cholangitis. Children.

Introdução

Doença Celíaca (DC) é uma doença sistêmica imuno-mediada causada por uma sensibilidade ao glúten, um grupo de proteínas contidas em cereais, como trigo e em grãos como a cevada e o centeio. Ocorre frequentemente em indivíduos que possuem antígeno leucocitário humano (HLA) DQ2 e/ou DQ8, tornando-os suscetíveis geneticamente para essa doença. É um processo crônico, e o tratamento é a retirada total e permanente do glúten da dieta (NEWTON; SINGER, 2012).

A DC apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, o que torna o seu diagnóstico um desafio em muitas situações (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013). A apresentação clínica pode variar desde a forma clássica de má absorção intestinal até manifestações gastrointestinais atípicas (síndrome do intestino irritável) ou apresentação extraintestinal (como infertilidade, osteoporose, anemia por deficiência de ferro) (NEWTON; SINGER, 2012; HUSBY; KOLETZKO; KORPONAY- SZABO, 2012; RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

O envolvimento hepático na doença celíaca (DC) é amplamente reconhecido e atualmente é uma das manifestações extraintestinais mais frequentes (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007; DI BIASE; COLECCHIA; SCAIOLI *et al.*, 2010). O envolvimento do fígado em pacientes celíacos pode ser demonstrado de várias formas; pode haver hipertransaminasemia, que retorna a valores normais após a dieta isenta de glúten, assim como alterações que configuram uma doença hepática de origem autoimune (NOVACEK; MIEHSLER; WRBA *et al.*, 1999; DI BIASE; COLECCHIA; SCAIOLI *et al.*, 2010; MOUNAJJED *et al.*, 2011).

Com o advento de marcadores sorológicos de elevada especificidade e sensibilidade, um número maior de pacientes tem sido diagnosticado com DC, principalmente nas suas formas oligosintomático e assintomático e numerosas doenças tem sido descritas em associação com DC, a maioria delas de origem autoimune. Com isso, associação com várias hepatopatias, principalmente aquelas de caráter autoimune como a hepatite autoimune (HAI) e a colangite esclerosante primária (CEP), e em adultos a cirrose biliar primária (CBP) tem sido relatadas (NOVACEK; MIEHSLER; WRBA *et al.*, 1999; DI BIASE; COLECCHIA; SCAIOLI *et al.*, 2010; MOUNAJJED *et al.*, 2011).

Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de doença celíaca em crianças e adolescente com hepatopatia autoimune e hepatopatia autoimune em crianças e adolescentes com doença celíaca, além de avaliar a presença de

alteração bioquímica hepática em pacientes com diagnóstico de doença celíaca, bem como sua etiologia e evolução.

Métodos

Estudo observacional, analítico, transversal e ambispectivo envolvendo pacientes com idade entre zero a 21 anos, de ambos os sexos e com diagnóstico de DC, HAI, CEP ou Síndrome de sobreposição HAI-CEP acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

No grupo de doença celíaca foram incluídos os pacientes, com anticorpos antiendomísio (EMA) positivo, nível sérico de IgA normal e biópsia duodenal compatível com DC pelos critérios de Marsh.

No grupo de hepatopatia autoimune foram incluídos os pacientes com hepatite autoimune (HAI), colangite esclerosante primária (CEP) e síndrome de sobreposição de hepatite autoimune com colangite esclerosante primária (SOP). Os pacientes com HAI apresentavam os autoanticorpos não específicos: anticorpos antinucleares (ANA) e/ou antimúsculo liso (AML), anticorpo antimicrosomal fígado-rim (LKM) associado a hipergamaglobulinemia e biópsia hepática mostrando infiltrado inflamatório com plasmócitos nos espaços portais, periportais e intralobulares.

Os pacientes com CEP apresentavam anormalidades bioquímicas hepáticas, incluindo aumento de fosfatase alcalina e gamaglutamiltranspeptidase, associado a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e/ou colangiografia por ressonância magnética (CRNM) mostrando as dilatações e estreitamentos multifocais da árvore biliar intra e/ou extra hepáticas e/ou biópsia hepática mostrando alterações de ductos e fibrose concêntrica periductal (colangite esclerosante de pequenos ductos). Os com a SOP com fenótipo predominante de HAI e achados secundários sugestivos de CEP.

O grupo de DC foi composto de 70 pacientes. Destes apenas 25 havia descrição disponível no prontuário o nível de transaminases ao diagnóstico.

O grupo de hepatopatia autoimune foram 32 pacientes, sendo 18 pacientes de HAI, 13 pacientes de CEP e um paciente de SOP.

Na investigação de doença hepática autoimune no grupo de DC foi solicitada a bioquímica hepática. Nos casos com alterações que persistiram com a dieta isenta

de glúten foram solicitados os marcadores de hepatopatia autoimune e realizado a biópsia hepática para comprovar a presença de hepatopatia autoimune ou não. Nos pacientes com persistência ou recorrência de alteração bioquímica hepática apesar da aderência a DIG sugestiva de alteração biliar, suspeitou-se de colangite esclerosante primária, e os pacientes foram submetidos à CRNM e a biópsia hepática.

Na investigação de DC no grupo de hepatopatia autoimune foram solicitado o EMA para triagem de DC e dosagem da imunoglobulina IgA, independente da presença de sintomas e/ou sintomas de DC. Os pacientes com EMA positivo foram submetidos à endoscopia digestiva alta e à biópsia intestinal.

Para exclusão de outras hepatopatias autoimunes foi realizado dosagem de ceruloplasmina (Doença de Wilson), α -1 antitripsina (Deficiência de α -1 antitripsina).

Resultados

Pacientes Com Doença Celíaca

Dos 70 pacientes com doença celíaca, 38 (54,0%) eram do sexo feminino, 32 (46,0%) do sexo masculino, numa proporção de 1:1. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 6,4 anos, variando de 1 a 15,1 anos.

Tabela 1

Ao diagnóstico, apenas 26 pacientes tiveram a avaliação bioquímica hepática. Em cinco (19,0%) pacientes a bioquímica hepática estava alterada. Todos os pacientes que apresentaram alteração bioquímica hepática ao diagnóstico apresentaram aumento de TGP. Aumento concomitante de TGO e TGP ocorreu em três pacientes, com 2 a 3 vezes o valor de referência. Aumento de TGO ocorreu em dois pacientes, também de 2 a 3 vezes o valor de referência e dois pacientes apresentaram alterações de GGT com aumento de 10 vezes o valor de referência. Um dos pacientes com GGT aumentado apresentou aumento de TGP associada, o outro apresentou TGP e TGO aumentadas. Em três pacientes a normalização da bioquímica hepática ocorreu entre 5 a 7 meses. Em dois pacientes ocorreu a normalização da bioquímica hepática, porém não se pode avaliar pelo prontuário quando isto aconteceu.

Um paciente apresentou na evolução alteração da bioquímica hepática. Na investigação para hepatopatia crônica os anticorpos para hepatopatia autoimune

foram negativos e a biópsia hepática demonstrou fibrose periductal de grandes ductos e pequenos ductos com proliferação ductal. A CRNM demonstrou dilatação e irregularidade nos contornos dos ductos biliares intrahepáticos e discreta ectasia dos ductos hepáticos, compatível com diagnóstico de CEP.

Outro paciente evoluiu com alteração bioquímica hepática por mais de 6 meses, após 12 anos do diagnóstico de doença celíaca, afirmava dieta adequada, com EMA negativo na ocasião. Na investigação para hepatopatia autoimune apresentou anticorpo antinuclear e p-Anca positivo, demais investigação para hepatopatias negativas. Na biópsia hepática, o anatomopatológico mostrou-se normal, com raros linfócitos no espaço porta. Esclarecido a importância da DIG após período de 6 meses a bioquímica hepática normalizou e os autoanticorpos negativaram.

Pacientes Com Hepatopatias Autoimunes

Dos 32 pacientes com hepatopatia autoimune, 20 (62,5%) foram do sexo feminino e 12 (37,5%) do sexo masculino.

O diagnóstico inicial foi de HAI em 18 (56,0%) pacientes, com idade mediana de 8,0 anos, variando de 3,0% a 12,2%, CEP em 13 (41,0%) pacientes com idade mediana 6 anos, variando de 2,0% a 13,5%, e síndrome de sobreposição em um (3,0%) paciente com 8,6 anos (Tabela 2).

Tabela 2

Dos pacientes com diagnóstico de HAI 13 (72,0%) eram do sexo feminino e cinco (28,0%) do sexo masculino, numa proporção de 3:1. Na colangite esclerosante primária cinco (38,0%) eram do sexo feminino e oito (62,0%) do sexo masculino, na proporção de 1:1,5. O único paciente com síndrome de sobreposição HAI-CEP ao diagnóstico era do sexo feminino.

Todos os pacientes apresentaram ceruloplasmina, α 1 antitripsina em níveis normais, e sorologias negativas para hepatites virais A, B e C.

Um paciente, do sexo feminino com diagnóstico de HAI que na evolução iniciou com dor abdominal e diarreia crônica, e teve o diagnóstico de DC. A biópsia intestinal mostrou histologia compatível com doença celíaca Grau 4 pelos critérios de Marsh, e apesar da deficiência de IgA o EMA era positivo.

Discussão

Doença Celíaca

A doença celíaca (DC) antes considerada doença rara, relacionada principalmente a síndrome de má-absorção com desnutrição e diarreia crônica em crianças (forma clássica), vem sendo reconhecida como uma condição frequente, que pode acometer indivíduos de qualquer idade de diferentes origens étnicas, apresentando-se de variadas formas clínicas, inclusive sem as manifestações intestinais típicas e em pacientes completamente assintomáticos (TRONCONE; JABRI, 2011; RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013).

Está claro que doença celíaca é uma doença sistêmica tanto com sintomas e sinais gastrointestinais como os extraintestinais. Deve-se enfatizar que, até o momento, os marcadores sorológicos e de histocompatibilidade não substituem a biópsia de intestino delgado que continua sendo o exame padrão-ouro para o diagnóstico, sendo a genotipagem reservada para casos duvidosos (HUSBY *et al.*, 2012; RUBIO-TAPIA *et al.*, 2013), mais recomendados para exclusão de DC do que para diagnóstico de modo geral. Neste estudo os diagnósticos foram todos firmados através das biópsias intestinais.

Doença Celíaca E Doenças Hepáticas Autoimune

Existem dois momentos significantes na história onde relata-se o envolvimento hepático na DC. Em meados de 1970 ocorreram os primeiros relatos de aumento das aminotransaminases nos celíacos não tratados e que retornavam a níveis normais com a DIG, e desde 1990 e mais recentemente, muitos estudos relevantes tem descrito a DC como uma desordem autoimune, deixando clara a associação entre DC e doenças hepáticas autoimunes não afetadas pela DIG (RUBIO-TAPA; MURRAY, 2007; MOUNAJJED *et al.*, 2011). Portanto, na DC o fígado está envolvido em duas formas clínicas: com hipertransaminasemia transitória ou como uma desordem autoimune crônica, sendo que na faixa pediátrica elas incluem a hepatite autoimune, colangite esclerosante primária ou síndrome de sobreposição da HAI com a CEP (RUBIO-TAPA; MURRAY, 2007; VOLTA, 2009; MOUNAJJED *et al.*, 2011)..

A bioquímica hepática pode estar alterada em pacientes que apresentam a forma clássica da DC, ou ser uma apresentação atípica da DC (KAUKINEN *et al.*, 2002; DI BASE *et al.*, 2010; MOUNAJJED *et al.*, 2012). Em estudo com 114 pacientes pediátricos com diagnóstico de DC, 32% das crianças apresentavam

aumento das transaminases ao diagnóstico, sendo que em 4,3% era a única manifestação clínica (VOLTA, 2009).

Alteração da bioquímica hepática tem sido relatada em 20% a 27% das crianças ao diagnóstico da DC. A elevação dos níveis séricos de TGO e/ou TGP, com menos de 5 vezes o valor normal são encontrados, e frequentemente esta alteração dos exames laboratoriais em pacientes com DC não é acompanhada de manifestação clínica hepática (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007). Os estudos mostram que alterações da TGO são geralmente mais frequentes que da TGP. A elevação de FA é menos comum e reflete hiperparatireoidismo secundário, sendo a isoforma da fração óssea da FA a responsável por este aumento (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007). A GGT geralmente é normal.

Neste estudo a alteração bioquímica hepática estava presente em 19% dos pacientes que realizaram esta avaliação ao diagnóstico, 26 pacientes, sendo compatível com os dados da literatura. Aumento de TGP estava presente em todos os pacientes com alteração bioquímica hepática e, dois pacientes tinham alteração da GGT, valores estes diferentes da literatura. A diferença na proporção das transaminases alteradas pode ter ocorrido pela característica retrospectiva desta pesquisa e nem todos os pacientes tiveram a função bioquímica hepática analisada ao diagnóstico, apenas pequena proporção. Em relação aos pacientes apresentarem aumento de GGT neste estudo e não ter sido descrito na literatura, pode ser pelo fato de que este exame não é realizado de rotina na clínica geral.

A “hepatite celíaca” é a forma mais comum de envolvimento hepático na DC. A adesão à dieta isenta de glúten leva a normalização da bioquímica hepática em 75% a 95% dos casos até um ano (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007; VOLTA, 2009). Os cinco pacientes deste estudo que apresentaram “hepatite celíaca”, três pacientes normalizaram a bioquímica hepática entre 5 meses a 7 meses da adesão a DIG, e dois deles não foi possível saber com quanto tempo de DIG normalizaram a bioquímica hepática. Em pacientes com persistência da alteração da bioquímica hepática ao diagnóstico, apesar da adesão a DIG, outra etiologia para a injúria hepática deve ser investigada.

Ocorreu hipertransaminasemia em cinco pacientes ao diagnóstico, com resolução após a adesão a DIG, portanto tendo o diagnóstico de “hepatite celíaca”, e um (1,7%) paciente do grupo dos celíacos apresentou alteração da bioquímica

hepática na evolução, com diagnóstico compatível com CEP à CRNM e a biópsia hepática, necessitando de tratamento específico.

Mounajjed *et al.* revisaram as biópsias hepáticas em 30 pacientes com DC que apresentavam alteração da função bioquímica do fígado, sendo 19 pacientes com hepatopatia autoimune. Houve diagnóstico de CEP em sete pacientes, todos com elevação da FA. Em cinco pacientes o diagnóstico de CEP foi realizado por alteração compatível na CPRE e/ou CRNM. Em dois pacientes a CRNM foi normal e o diagnóstico foi de colangite de pequenos ductos à biópsia hepática.

A associação entre DC e CEP é menor do que outras doenças hepáticas autoimune. Em um estudo com 61 pacientes com CEP foi encontrada uma prevalência de DC em 1,6%, uma prevalência maior do que na população geral (VOLTA *et al.*, 2002). Um grande estudo realizado na Suécia sugere que a prevalência de CEP em pacientes com DC é de 4 a 8 vezes maior comparada com indivíduos sem DC (LUDVINGSSON *et al.*, 2007)

Na Itália, um estudo realizado por Ventura, Maggazu e Greco em 1999 com crianças com DC demonstrou uma prevalência de 1,1% de casos de hepatite autoimune em pacientes com DC, principalmente naquelas crianças com mais de três anos à época do diagnóstico, e concluiu que o desenvolvimento dessas doenças autoimunes em pacientes celíacos pode estar relacionada com o tempo de exposição ao glúten (VENTURA *et al.*, 1999).

O efeito da DIG no curso da hepatopatia autoimune associada a DC é variável, com a maioria dos relatos demonstrando benefícios mínimos e poucos descrevem melhora significativa (KAUKINEN *et al.*, 2002). Alguns estudos questionam se no estágio inicial da CEP no paciente com DC poderia ocorrer melhora da lesão hepática com adesão a dieta isenta de glúten (VOLTA, 2009; DI BIASE *et al.*, 2010; MOUNAJJED *et al.*, 2011)

Na evolução, um paciente com DC demonstrou alteração da bioquímica hepática por mais de 6 meses, com positividade para p-Anca e relatando adesão à dieta ao glúten com EMA negativo. Foi então submetido à biópsia hepática que não demonstrou alteração sugestiva de hepatopatia autoimune, com apenas alguns linfócitos em espaço porta, sem hepatite de interface, plasmócitos ou alteração ductal e CRNM normal. Foi reforçada a importância da adesão à dieta, e na evolução os exames da bioquímica hepática normalizaram e o p-Anca negativou,

sugerindo que poderia haver uma autoimunidade inicial que reverteu com a adesão à dieta.

O mecanismo de lesão hepática na DC não está claro, mas sugere causas que incluem a permeabilidade intestinal, sistema imunológico, inflamação e lesão da mucosa intestinal, má nutrição e super crescimento de bactérias intestinais (VOLTA, 2009; MURRAY *et al.*, 2008; MOUNAJJED *et al.*, 2011).

Uma explicação sobre as hepatopatias autoimunes associadas a DC e a “hepatite celíaca” é que são os extremos da lesão hepática induzida pelo glúten e que depende de fatores individuais como, predisposição genética, e principalmente da duração da exposição ao glúten levando a reversibilidade do dano hepático ou não. Outra hipótese é que as hepatopatias autoimunes e a “hepatite celíaca” são entidades distintas nas quais a associação entre HAI, CEP, CBP e DC fazem parte de um conjunto de doenças autoimunes que ocorrem em pacientes com predisposição genética à doenças autoimunes (RABIO-TAPIA; MURRAY, 2007; VOLTA, 2009; MOUNAJJED *et al.*, 2011).

Talvez as duas hipóteses estejam corretas. Sabe-se que a não adesão à DIG aumenta o risco de desenvolvimento de outras doenças autoimune (VENTURA *et al.*, 1999; KAUKINEN *et al.*, 2002; RABIO-TAPIA; MURRAY, 2007). A “hepatite celíaca” pode ser a manifestação inicial da lesão hepática induzida pelo glúten, mas dependendo da duração deste estímulo, e na presença da predisposição genética à hepatopatia autoimune, o desencadeamento de autoimunidade hepática pode iniciar-se e persistir, e a partir de um determinado ponto torna-se irreversível (MOUNAJJED *et al.*, 2011). A presença de p-Anca no paciente deste estudo com sua subsequente negatificação com adesão da DIG reforça esta teoria.

Hepatopatia Autoimune E Doença Celíaca

A HAI e a DC compartilham haplótipos HLA semelhantes (HLA DR3-DQ2 ou DR4-DQ8). Em estudos que relatam a prevalência de DC em pacientes com HAI as taxas variam de 4% à 6,4% (KAGNOFF, 2007; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2007) .

Em estudo, realizado com 96 crianças portadoras hepatite autoimune no *King's College*, em Londres, a prevalência de DC foi de 3,4% (VOLTA *et al.*, 2002).

Um estudo da *Mayo Clinic* em cooperação com a Universidade de Bologna – Itália, incluindo 181 pacientes adultos e pediátricos com hepatite autoimune (157 casos de HAI tipo 1 e 24 casos de HAI tipo 2), encontraram oito pacientes (4,4%)

com EMA positivo do tipo IgA. Cinco desses pacientes aceitaram realizar a biópsia de duodeno e apresentaram biópsia de duodeno com atrofia vilositária subtotal (VOLTA, 2009). Um segundo estudo com 47 pacientes com HAI, três pacientes (6,4%) foram diagnosticados com DC (VOLTA, 2009). Estes dados estão de acordo com a prevalência de DC na HAI encontrado na população deste estudo, que foi 5,5% (1/18).

Depois de 6 meses com dieta isenta de glúten houve melhora do quadro nutricional devido ao restabelecimento da mucosa intestinal, tanto no paciente deste estudo com DC e HAI, como nos 5 pacientes no estudo da *Mayo Clinic*, porém a lesão autoimune no fígado manteve-se, necessitando de manutenção do imunossupressor para controle da inflamação hepatócítica. Mesmo assim é importante o tratamento da DC em pacientes com HAI para que se restabeleça a integridade da mucosa duodenal, levando a melhor absorção de medicamentos e nutrientes, melhorando a qualidade de vida e também evitando o aparecimento de outras doenças autoimunes (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2009).

Poucos destes pacientes tem as manifestações intestinais clássicas, em vez disso, tendem a ter sintomas inespecíficos de doença hepática como fadiga e mal-estar (MOUNAJJED *et al.*, 2011). Esses dados sugerem que a triagem para DC deve ser realizado em pacientes com hepatite crônica atípica, em que se suspeita a origem autoimune. A doença celíaca pode ser silenciosa e somente ser reconhecida após o diagnóstico de hepatite autoimune (MOUNAJJED *et al.*, 2011; ELISEU *et al.*, 2013).

A paciente deste estudo com HAI que teve o diagnóstico de DC era portadora de deficiência de IgA, persiste usando imunossupressor com boa resposta da bioquímica hepática, porém em certo período de transgressão da DIG, desenvolveu artralgia e anticorpo anticardiolipina positivo, com negativação do anticorpo e resolução dos sintomas após retorno a adesão à DIG, reforçando a importância da adesão à dieta para evitar outras doenças autoimunes.

Embora não tão frequente como a HAI a associação de DC à CEP também é descrita em 2 a 3% dos pacientes. A associação entre DC e CEP provavelmente é devido ao fator genético compartilhado com o sistema HLA-DQ2 (DRASTICH *et al.*, 2012).

Volta *et al.*, apresentou três casos de CEP com diagnóstico confirmado por colangiopancreatografia retrógrada endoscopia e biópsia hepática que

apresentavam sinais de má absorção. Realizado o diagnóstico de DC e instituída a dieta isenta de glúten ocorreu melhora importante da desnutrição, porém não houve resolução da CEP (VOLTA *et al.*, 2002).

Dos 13 pacientes com CEP, nenhum teve EMA positivo, porém no acompanhamento a longo prazo, à atenção para esta possibilidade é importante caso apareça sintomas sugestivos intestinais ou extraintestinais de DC.

Os dados deste trabalho foram semelhantes ao da literatura e as evidências indicam que o envolvimento do fígado pode ser uma manifestação extraintestinal da DC ou uma manifestação da predisposição à outras doenças autoimunes. Os exames para investigação de hepatopatia autoimune são recomendados em pacientes com DC com persistência da alteração da bioquímica hepática, mesmo com DIG. Por outro lado, a triagem para DC deve ser considerada para pacientes com hepatopatia autoimune, independente da existência de queixas gastrointestinais.

Conclusão

A prevalência de DC em pacientes com hepatopatia autoimune foi de 3,1% (1/32). A prevalência de hepatopatia autoimune em pacientes com DC foi de 1,7% (1/59).

A presença de alteração da bioquímica hepática ao diagnóstico ocorreu em 19% dos pacientes com DC envolvidos, e todos evoluíram com normalização da bioquímica hepática após a adesão a dieta isenta de glúten.

Referências

Di Biase, A.R.; Colecchia, A.; Scaioli, E.; Berri, R.; Viola, L.; Vestito, A.; Balli, F.; Festi, D. Autoimmune liver in a paediatric population with coeliac disease – a 10 – year single-centre experience. **Aliment Pharmacol Ther**, v.31, p.253-260, 2010.

Drastich, P.; Honsová, E.; Londererová, A.; Jaresová, M.; Pekáriková, A.; Hoffmanová, I.; Tucková, L.; Tlaskalová-Hogenová, H.; Spicák, J.; Sanches, D. Celiac disease markers in patients with liver diseases: A single center large scale screening study. **World J gastroenterology**, v.18, p.6255-6262, 2012.

Eliseu, L.; Lopes, S.; Duque, G. Hypertransaminasemia in celiac disease: Celiac or autoimmune hepatitis? **J Português de Gastreenterologia**, v.20, p.4, 2013.

Husby, S.; Koletzko, S.; Korponay-Szabó, I.R.; Mearin, M.L.; Phillips, A.; Shamir, R.; Troncone, R.; Giersiepen, K.; Branski, D.; Catasi, C.; Lelgeman, M.; Mäki, M.; Ribes-Koninckx, C.; Ventura, A.; Zimmer, K.P. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. **JPGN**, v.54, n.1, 2012.

Kagnoff, M.F. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. **The J Clinical Investigation**, v.117, n.1, p.41-49, 2007.

Kaukinen, K.; Halme, L.; Collin, P.; Färkkilä, M.; Mäki, M.; Vehmanen, P.; Partanen, J.; Höckerstedt, K. Celiac disease in patients with severe liver disease: Gluten-free diet may reverse hepatic failure. **Gastroenterology**, v.122, p.881-888, 2002.

Ludvigsson, J.F.; Elfstrom, P.; Broome, U.; Ekbom, A.; Montgomery, S.M. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v.5, p.63-69, 2007.

Murray, J.A.; Rubio-Tapia, A.; Dyke, C.T.V.; Brogan, D.L.; Knipschild, M.A.; Lahr, B.; Rumalla, A.; Zinsmeister, A.R.; Gostout, C.J. Mucosal atrophy in celiac disease: Extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v.6, p.186-193, 2008.

Newton, K.P.; Shereen, A.S. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. **Semin Immunopathol**, v.34, p.479-496, 2012.

Novacek, G; Mieshsler, W; Wrba, F. Prevalência and clinical importance of hypertransaminasemia in celiac disease. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v.11, p.283-288, 1999.

Rubio-Tapia, A.; Murray, J.A. The liver in Celiac disease, **Hepatology**, v.46, n.5, p.1650-1658, 2007.

Rubio-Tapia, A.; Hill, I.D.; Kelly, C.P.; Claderwood, A.H.; Muttay, J.A. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. **Am J of Gastroenterology**, v.108, p.656-676, 2013.

Smits, B.J.

Troncone, R.; Jabri, B. Coeliac disease and gluten sensitivity. **J of Internal Medicine**, v.269, p.582-590, 2011.

Ventura, A.; Magazzú, G.; Greco, L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study group for Autoimmune disorders in celiac disease. **Am J of Gastroenterology**, v.117, p.297-303, 1999.

Volta, U.; Rodrigo, L.; Granito, A.; Petrolini, N.; Muratori, P.; Muratori, L.; Linares, A.; Veronesi, L.; Fuentes, D.; Zauli, D.; Bianchi, F.B. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. **Am J Gastroenterol**, v.97, n.10, p.2609-2613, 2002.

Volta, U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. **Clinic Rev Allerg Immunol**, v.36, p.62-70, 2009.

Tabelas

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE DC - GRUPO 1

SEXO	n (%)	IDADE ATUAL (anos)	IDADE AO DIAGNÓSTICO (anos)
Feminino	38 (54,0%)	14,0 (3,0 – 21,0)	4,0 (1,0 – 15,1)
Masculino	32 (46,0%)	15,0 (3,0 – 21,0)	7,0 (1,0 – 14,8)
Total	70 (100,0%)	15,0 (3,0 – 22,0)	6,4 (1,0 – 15,1)

FONTE: o autor (2014)

TABELA 2 - FORMA DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DC

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	n (%)
Clássica	30 (43,0%)
Oligossintomática	34 (49,0%)
Assintomática	6 (8,0%)
Total	70 (100,0%)

FONTE: o autor (2014)

TEMA LIVRE APRESENTADO NO XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE HEPATOLOGIA

CERTIFICADO



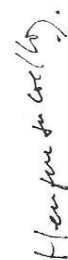
XXII Congresso Brasileiro de Hepatologia
 XXII Semana de Fígado do Rio de Janeiro
 2 a 5 de outubro de 2013 | Centro de Convenções SulAmérica | Rio de Janeiro - RJ

Certificamos que o trabalho
Alterações hepáticas em crianças e adolescentes com doença celíaca, e diagnóstico de doença celíaca em pacientes com hepatopatia crônica auto-imune

DOS AUTORES Zeni Cristina Barbero Klem, Adriane Celli, Fabiane Barbero Klem, Pedro Gabriel Lorencetti

Foi apresentado na forma de **Tema Livre Oral**

no **XXII CONGRESSO BRASILEIRO HEPATOLOGIA**
 realizado no período de 02 a 05 de outubro de 2013,
 no Centro de Convenções SulAmérica, Rio de Janeiro, RJ.



Henrique Sérgio Moraes Coelho
 Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia



Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz
 Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia



Renata de Mello Perez
 Coordenadora da Comissão de Temas Livres