

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**MARIANA ELOISE KÜHL CRISTOFOLINI**

**DOENÇA CELÍACA: ASPECTOS CLÍNICOS, IMUNOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO.**

**CURITIBA**

**2019**

**MARIANA ELOISE KÜHL CRISTOFOLINI**

**DOENÇA CELÍACA: ASPECTOS CLÍNICOS, IMUNOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO.**

Artigo apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Análises Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Dr<sup>a</sup> Fernanda Bovo

**CURITIBA**

**2019**

## **Doença Celíaca: Aspectos clínicos, imunológicos e diagnóstico.**

Mariana Eloise Kühl Cristofolini

### **RESUMO**

A Doença Celíaca (DC) é uma enteropatia autoimune desencadeada pela ingestão de cereais que contêm glúten em pacientes com predisposição genética. A sintomatologia variável da doença permite sua classificação em três diferentes formas: doença clássica, doença atípica e doença assintomática. Da mesma forma, o dano causado à parede intestinal ocorre em diferentes graus. Atualmente há a possibilidade da detecção da doença através de marcadores sorológicos que englobam anticorpos como anti-transglutaminase, anti-endomísio e anti-gliadina e também, a tipagem do gene HLA DQ2/DQ8. Apesar do padrão ouro do diagnóstico ser a biópsia intestinal, em alguns casos é possível obter o diagnóstico de forma menos invasiva, apenas com a detecção sorológica.

Palavras-chave: Doença Celíaca. Anticorpos. HLA DQ2/DQ8. Transglutaminase. Gliadina. Endomísio.

### **ABSTRACT**

The Celiac Disease is an autoimmune enteropathy triggered by the ingestion of gluten-containing cereals. The variable symptomatology of the disease allows its classification into three different forms: classical disease, atypical disease and asymptomatic disease. Similarly, the damage to the intestinal wall occurs to varying degrees. Currently there is the possibility of detection of the disease through serological markers that include antibodies such as anti-transglutaminase, anti-endomysium and anti-gliadin and also the HLA DQ2/DQ8 gene. Although the gold standard of diagnosis is intestinal biopsy, in several cases it is possible to obtain the diagnosis in a less invasive way, only with serological detection.

Keywords: Celiac Disease. Antibodies. HLA DQ2/DQ8. Transglutaminase. Gliadin. Endomysium.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO LITERÁRIA</b> .....	<b>6</b>
3.1	PATOLOGIA E ACHADOS CLÍNICOS.....	6
3.2	IMUNOLOGIA DA DOENÇA CELÍACA.....	8
3.3	DIAGNÓSTICO.....	11
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>16</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>18</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC), também denominada de enteropatia sensível ao glúten, é uma desordem multifatorial, autoimune, caracterizada por inflamação crônica da mucosa e submucosa do intestino delgado. (ARIGLIANI et al., 2017; RODRIGO, 2006; LEPERS et al., 2004). Uma vez considerada uma doença gastrointestinal da infância que afeta principalmente os caucasianos, a DC é agora reconhecida como uma doença sistêmica que pode afetar pessoas de qualquer idade e ancestralidade. (GREEN; CELLIER, 2007).

A estimativa de prevalência mundial é de aproximadamente 1:100 indivíduos. (ELLI et al., 2015). Relatos recentes de marcadores séricos em doadores de sangue mostraram uma prevalência de 1:250 na Suécia, 1:524 na Dinamarca, 1:333 na Holanda, 1:157 em Israel e 1:250 nos EUA. Porém, estudos epidemiológicos recentes na Europa, EUA e Brasil mostraram que a prevalência da DC é consideravelmente maior do que era presumida. (GRODZINSKY et al., 1992; WEILE et al., 1996; ROSTAMI et al., 1999; SHAMIR et al., 2002; NOT et al., 1998). Isto pode ser justificado, tanto devido à falta de informação eficaz das equipes de saúde sobre a doença, bem como ao difícil acesso aos meios e métodos diagnósticos. (ARIGLIANI et al., 2017).

Um estudo epidemiológico brasileiro utilizando marcadores séricos mostrou que a prevalência de DC é de 1:681 entre doadores de sangue na capital nacional de Brasília. (GANDOLFI et al., 2000).

Quanto aos dados genéticos, aproximadamente 98% dos portadores da doença apresentam positividade para os alelos HLA DQ2 e/ou DQ8. (GONZÁLEZ et al., 2017). Entretanto, 30% a 40% da população geral apresenta ao menos um destes alelos. A ausência de um deles (HLA DQ2 ou HLA DQ8) tem valor preditivo negativo de aproximadamente 100% para o diagnóstico da DC. A maioria destes indivíduos, quando expostos ao glúten não desencadeiam a doença. (GREEN; LEBWOHL; GREYWOODE, 2015).

Ressalta-se que a DC tem um fator hereditário importante, a prevalência em familiares de primeiro grau de pacientes celíacos varia na faixa de 8-18% nas diferentes populações e afeta em torno de 1% das crianças caucasianas em idade escolar, sendo também mais frequente em mulheres do que em homens, na proporção 2:1. A associação com outras doenças autoimunes é frequente tanto nos

pacientes como nos familiares. Portadores de diabetes tipo 1, Síndrome de Down e deficiência de IgA também apresentam maior risco de desencadear a doença (BRASIL, 2015; GONZÁLEZ et al., 2017; KING; CICLITIRA, 2000).

Clinicamente, pode apresentar-se desde sintomática, onde os pacientes podem ter manifestações gastrointestinais e extraintestinais, até totalmente assintomática. (FOUCHER et al., 2012).

A patogênese da DC é multifatorial e está associada à ingestão de glúten em pacientes com predisposição genética (presença dos alelos) sob influência de fatores ambientais, dos quais são exemplo as infecções e alterações na microbiota intestinal. (GREEN; LEBWOHL; GREYWOODE, 2015; HUSBY; MURRAY, 2014.).

Em termos imunológicos é uma doença imunomediada por células T, onde há infiltração de células inflamatórias que ocorre no intestino delgado levando a hiperplasia da cripta e atrofia das vilosidades intestinais, o que contribui para aumento do dano à mucosa, uma vez que há aumento da produção de citocinas inflamatórias. (ARIGLIANI et al., 2017; ELLI et al., 2015).

Para o diagnóstico da DC são investigados vários fatores tais como sintomatologia clínica, exames laboratoriais como os marcadores sorológicos (anti-transglutaminase, anti-endomísio e anti-gliadina), a tipagem dos genes HLA DQ2/DQ8 e em alguns casos pode ser realizada biópsia duodenal. (HUSBY; MURRAY, 2014).

Pelo fato de conter um fator genético envolvido na patogenia da doença (presença de HLA DQ2/DQ8), é aconselhável que parentes de primeiro grau de pacientes diagnosticados com DC realizem os testes sorológicos. (ELLI et al., 2015).

Em termos de diagnóstico, a DC tem sido cada vez mais detectada por meio de triagem sorológica, aumentando inclusive o diagnóstico da DC clinicamente silenciosa. (GREEN; CELLIER, 2007). Esse dado é de grande valia, uma vez que na ausência de terapia eficaz (dieta livre de glúten), a DC pode contribuir para o aumento da morbidade e mortalidade de seus portadores. (GUJRAL; FREEMAN; THOMSON, 2012).

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de trabalhos científicos que relatam dados sobre a DC, sua patogênese, diagnóstico, imunologia envolvida e dados genéticos. A identificação dos artigos foi feita através de busca bibliográfica nas bases de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico. As palavras chaves utilizadas na busca foram: Doença Celíaca, anti-Endomísio, anti-Gliadina, anti-Transglutaminase, 1992-2019.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 PATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O glúten, o principal fator indutor da DC, é uma proteína existente em diversos cereais como o trigo, centeio e cevada, que confere a propriedade de viscoelasticidade e que permite a coesão da farinha. Suas frações protéicas solúveis em álcool são denominadas prolaminas, enquanto as insolúveis em álcool são as gluteninas. No trigo, as prolaminas são denominadas gliadinas, enquanto no centeio, cevada e aveia são conhecidas como secalina, hordeína e avenina, respectivamente. (GODKIN; JEWELL, 1998; KOTZE, 2001a).

As prolaminas são peptídeos capazes de alcançar a lâmina própria do intestino delgado, possivelmente em consequência de aumento da permeabilidade intestinal, o que pode facilitar a entrada de infiltrado inflamatório nesse local em pessoas susceptíveis a esses peptídeos e ainda, contribuir para desencadear o quadro da doença. (DEWAR; PEREIRA; CICLITIRA, 2004).

O dano intestinal certamente está relacionado com a quantidade de glúten que é ingerida por indivíduos susceptíveis. Entretanto, a ingestão diária máxima de glúten que é permitida ao paciente celíaco é um tema polêmico, uma vez que a sensibilidade individual ao glúten é variável. (MÄKI; COLLIN, 1997; SCHUPPAN, 2000).

A DC possui três formas de apresentação clínica, descritas como clássica, não clássica e assintomática. Na forma clássica, também conhecida como típica, os sintomas são mais severos e o paciente pode apresentar diarreia crônica acompanhada de distensão abdominal e perda de peso. Também pode ocorrer uma má absorção seletiva de micronutrientes (ferro, vitamina B12 e cálcio) sendo, nesses

casos, necessário reposição desses nutrientes por parte dos pacientes. (BRASIL, 2015).

Pode acontecer de a doença evoluir para a forma grave, onde pode ocorrer crises frequentes do paciente e até ocorrer episódios de óbitos. Isso ocorre principalmente entre o primeiro e o segundo anos de vida, quando há retardo no diagnóstico e no tratamento. Sintomas como diarreia com desidratação hipotônica grave, distensão abdominal por hipopotassemia, desnutrição grave e hemorragia são os principais achados nesses casos. (HUSBY; MURRAY, 2014).

Apesar de a DC ser popularmente relacionada a distúrbios gastrointestinais, aproximadamente 50% dos pacientes com DC apresentam sintomas extraintestinais. Esta variação clínica está ligada ao fato da doença ter base genética e imunológica, onde os hábitos do paciente também influenciam nas manifestações clínicas da doença. (GUJRAL; FREEMAN; THOMSON, 2012). Outra manifestação clínica importante é a dermatite herpetiforme, onde há depósito de IgA na pele e reatividade entérica contra o glúten, porém este achado vem sendo cada vez menos evidenciado. (HUSBY; MURRAY, 2014).

Na forma não clássica, as manifestações digestivas estão ausentes ou apresentam-se brandas. O indivíduo apresenta sintomas isolados, muitos deles confundidos com os da síndrome do intestino irritável. Os pacientes acometidos por esta forma da doença podem ainda apresentar baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro via oral, osteoporose, constipação intestinal refratária ao tratamento, atraso da puberdade, abortos de repetição, neuropatia periférica, manifestações psiquiátricas (depressão, autismo, esquizofrenia), úlcera aftosa recorrente, elevação das enzimas hepáticas sem causa aparente, dispepsia ulcerosa, entre outros. (BRASIL, 2015; HUSBY; MURRAY, 2014).

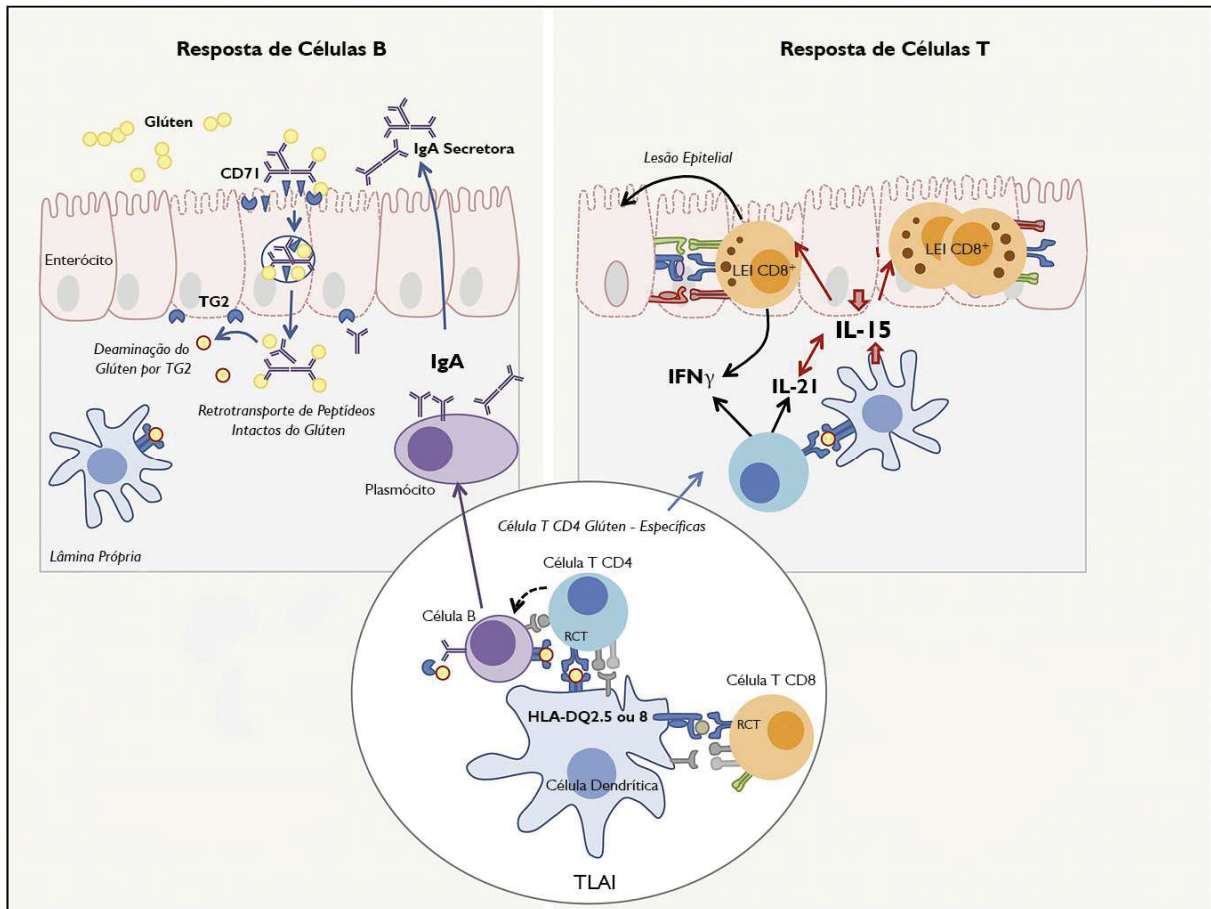
Ressalta-se ainda que na forma assintomática, ou ainda denominada como silenciosa, há ausência de manifestações clínicas típicas da doença, porém podem ser encontradas alterações sorológicas e histológicas da mucosa do intestino delgado compatíveis com DC. (BRASIL, 2015; HUSBY; MURRAY, 2014).

Há dados que demonstram a associação de doenças autoimunes em 25% dos pacientes com DC, como diabetes tipo I, tireoidite autoimune e hepatite autoimune. Com menor frequência a DC associa-se também com infertilidade. (ELLI et al., 2015).

### 3.2 IMUNOLOGIA DA DOENÇA CELÍACA

A Figura 1, adaptada de Meresse, Malamut e Cerf-Bensussan (2012) mostra a hipótese da resposta imune ao glúten de células B e células T. Demonstrando que as células B do intestino migram para a lâmina própria se diferenciando em plasmócitos, produzem IgA que é liberada no lúmen intestinal como IgA secretora. Na DC ativa, na presença de peptídeos de glúten são formados complexos glúten-IgA secretora que podem se ligar ao receptor CD71 expresso na superfície dos enterócitos. Assim ocorre o retrotransporte dos peptídeos de glúten intactos para a lâmina própria, onde ocorre a deaminação do glúten pela TG2 (transglutaminase tecidual). Os epítomos produzidos são apresentados aos linfócitos T CD4 por células apresentadoras de antígeno através das moléculas HLA DQ2 ou HLA DQ8. Os enterócitos e as células dendríticas da lâmina própria produzem IL-15, favorecendo a ativação da produção de Interferon- $\gamma$  e linfócitos intraepiteliais intestinais (LEI) CD8<sup>+</sup> citotóxicos com receptores de células NK. As células T CD4 glúten específicas podem participar na ativação de LEIs via ligação cruzada ou via produção IL-21 que tem efeito sinérgico com IL-15 para ativação de células T CD8<sup>+</sup> citotóxicas. Os LEIs T CD8<sup>+</sup> induzem a lesão epitelial através da interação dos seus receptores NK com seus respectivos ligantes no enterócito.

FIGURA 1. HIPÓTESE DA RESPOSTA IMUNE AO GLÚTEN DE CÉLULAS B E T.



FONTE: Adaptado de MERESSE; MALAMUT; CERF-BENSUSSAN (2012).

As células do sistema imunológico desempenham um importante papel no curso dessa doença, principalmente devido às ações de células T CD4<sup>+</sup> reativas ao glúten e os autoanticorpos. Além disso, há uma resposta autoimune altamente específica ao endomísio, estrutura da matriz extracelular. O antígeno alvo endomisial é a transglutaminase tecidual (tTG). Essa enzima é secretada em pequenas quantidades, principalmente por células mononucleares, fibroblastos e células endoteliais que residem na matriz subepitelial do intestino. (SOLLID; LUNDIN, 2009).

Os antígenos de histocompatibilidade leucocitária (HLAs) contribuem na imunologia da DC. A grande maioria dos pacientes com doença celíaca é portadora da variante HLA-DQ2 DQ2.5 (DQA1 \* 05 / DQB1 \* 02) e a maioria dos pacientes restantes são HLA-DQ8. Os poucos pacientes com doença celíaca que não pertencem a nenhuma das duas categorias acima possuem uma das duas cadeias do heterodímero DQ2.5, ou seja, são DQA1 \* 0201 / DQB1 \* 02 (DQ2.2) ou são

DQA \* 05 / DQB1 \* 0301 (DQ7). A ausência de DQB1 \* 02 é um forte preditor negativo da doença, e a tipagem de HLA pode, portanto, ser usada como um auxiliar de diagnóstico. (SOLLID; LIE, 2005). A detecção de DQ2.5 ou DQ8, no entanto, não tem valor clínico, pois tanto o DQ2.5 quanto o DQ8 são muito freqüentes na população normal. (SOLLID; LUNDIN, 2009).

A ativação das células T CD4<sup>+</sup> leva à inflamação local e por consequência aumento da produção de citocinas, principalmente Interferon  $\gamma$ . Outros sinais inflamatórios são derivados da ativação do sistema imune, incluindo interleucina 5 (IL-5). (SZONDY et al., 2017). Esta interleucina estimula a produção de mediadores inflamatórios como ácido retinóico e interleucina 12 (IL-12), que implicam na redução da tolerância oral ao glúten. (SILVESTER; LEFFLER, 2015).

Portanto, após o disparo da cascata inflamatória ocorre a liberação de metaloproteínases e outros mediadores de dano tecidual, os quais induzem injúria nos tecidos e que pode vir a contribuir para desencadear ou acentuar o quadro clínico característico da doença. (LEBWOHL; LUDVIGSSON; GREEN, 2015).

Vários componentes do sistema imunológico ocupam importantes papéis no curso da DC, tais como anticorpos específicos contra transglutaminase 2, anticorpos estes que, mesmo ligados nos tecidos, são ativos e contribuem para o desenvolvimento da doença, bem como do aparecimento do quadro clínico. (SZONDY et al., 2017).

Além do grande número de células com poder de infiltração presentes na lâmina própria como plasmócitos, neutrófilos, mastócitos e eosinófilos, pode-se isolar uma população distinta de linfócitos, as células T CD4 DQ2-restritas, que são estimuladas em presença de glúten. (LUNDIN et al., 1993). Estas células glúten-sensíveis possuem memória fenotípica, produzem Interferon- $\gamma$  como principal citocina e causam dano ao intestino normal. (NILSEN et al., 1998).

Uma população de linfócitos intraepiteliais também está presente, porém sua função ainda não foi totalmente esclarecida. A maioria é CD8<sup>+</sup> e expressa marcadores das células "*natural killer*" como CD94, sugerindo que podem ser citotóxicos ao enterócito. (JABRI et al., 2000).

Os anticorpos transglutaminase 2 são produzidos em quase todos os portadores de DC, embora em aproximadamente 10% dos pacientes estes anticorpos podem não ser detectados no soro. Nestes casos os anticorpos são encontrados depositados e ligados ao tecido. (SZONDY et al., 2017).

### 3.3 DIAGNÓSTICO

Em relação ao diagnóstico, a forma clássica apresenta hiperplasia da cripta e atrofia das vilosidades intestinais. A forma não clássica, ou atípica, é caracterizada pela sorologia celíaca positiva e condições extraintestinais, podendo haver ou não manifestações intestinais. E a forma silenciosa, ou ainda latente, apresenta os genes HLA DQ2/DQ8, mucosa intestinal normal e possivelmente sorologia positiva. (GUJRAL; FREEMAN; THOMSON, 2012).

Devido às diferentes manifestações clínicas da doença, uma ferramenta diagnóstica muito útil é a resposta à dieta livre de glúten (glúten *free*). Em 1969, um grupo da *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), propôs que o critério diagnóstico fosse baseado em três biópsias duodenais associadas à dieta livre de glúten. E em 1990 o critério foi reavaliado, sendo instituído o uso dos anticorpos anti-transglutaminase, reduzindo a realização da biópsia e tornando, em determinados casos, o diagnóstico menos invasivo. (KNEEPKENS; BLOMBERG, 2012).

A Tabela 1 apresenta a relação do diagnóstico com as formas da doença. Segundo esse dado, é possível observar que os genes HLA DQ2/DQ8 sempre estão presentes na doença, independente de haver ou não sintomas. E ainda, os anticorpos também estão presentes na maioria dos casos.

TABELA 1 - ATIVA, SILENCIOSA, LATENTE E POTENCIAL DOENÇA CELÍACA.

	DQ2/DQ8	Anticorpos	Histologia	Sintomas
<b>Doença ativa</b>	+	+	+	+
<b>Doença silenciosa</b>	+	+	+	-
<b>Doença latente</b>	+	-/+	- (+ anteriormente)	-/+

FONTE: Adaptado de KNEEPKENS; BLOMBERG, 2012.

A Tabela 2 mostra os anticorpos utilizados na prática clínica para a detecção da Doença Celíaca, demonstrando sua especificidade e sensibilidade apresentada por Ierardi et al. (2015) e ainda, os comentários relevantes à sua utilização apresentados por Green, Lebwohl e Greywoode (2015).

TABELA 2. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS TESTES SOROLÓGICOS PARA DOENÇA CELÍACA

TESTE	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	COMENTÁRIO
<b>Anti-Gliadina IgA</b>	46-87	70-98	Não é tão específico ou sensível quanto anti-tTG
<b>Anti-Gliadina IgG</b>	42-93	84-97	Não é tão específico ou sensível quanto anti-tTG
<b>Anti-Gliadina deaminada IgA</b>	75-78	95-100	
<b>Anti-Gliadina deaminada IgG</b>	65-71	95-98	Pode estar aumentada em pacientes com deficiência de IgA total que apresentam Doença Celíaca.
<b>Anti-Endomísio</b>	74-100	99-100	Altamente específico, mas operador dependente (pode ser prejudicado).
<b>Anti-tTG IgA</b>	81-100	97-99	Altamente sensível e específico. Teste de primeira escolha.
<b>Anti-tTG IgG</b>	27-100	77-95	Pode estar aumentada em pacientes com deficiência de IgA total que apresentam Doença Celíaca.
<b>IgA total</b>	-	-	Útil na triagem de pacientes com deficiência de IgA

FONTE: Adaptado de IERARDI et al. (2015) e GREEN, LEBWOHL E GREYWOODE (2015)

Segundo Tonutti e Bizzaro (2014), o diagnóstico sorológico da DC baseia-se na detecção dos anticorpos anti-transglutaminase (anti-tTG) IgA e anti-endomísio (EMA) IgA, este último possui alta especificidade. Em pacientes com deficiência de IgA, deve ser utilizado os anticorpos anti-gliadina deaminada (anti-DGP) IgG ou anti-transglutaminase IgG. (TONUTTI; BIZZARO, 2014). A detecção de anticorpos anti-endomísio por imunofluorescência indireta apresenta alta especificidade, porém a leitura pode estar sujeita a variabilidade do substrato e interobservador. Sendo assim, o teste de anti-tTG IgA por ELISA (imunoabsorção enzimática) torna-se mais confiável. (GROSSMANN et al., 2016).

A anti-tTG apesar de poder apresentar-se elevada em outras disfunções (infecções gastrointestinais, doenças hepáticas e algumas doenças cardíacas), assim como o EMA, tem alta sensibilidade e especificidade para a Doença Celíaca. (LUDVIGSSON et al., 2015).

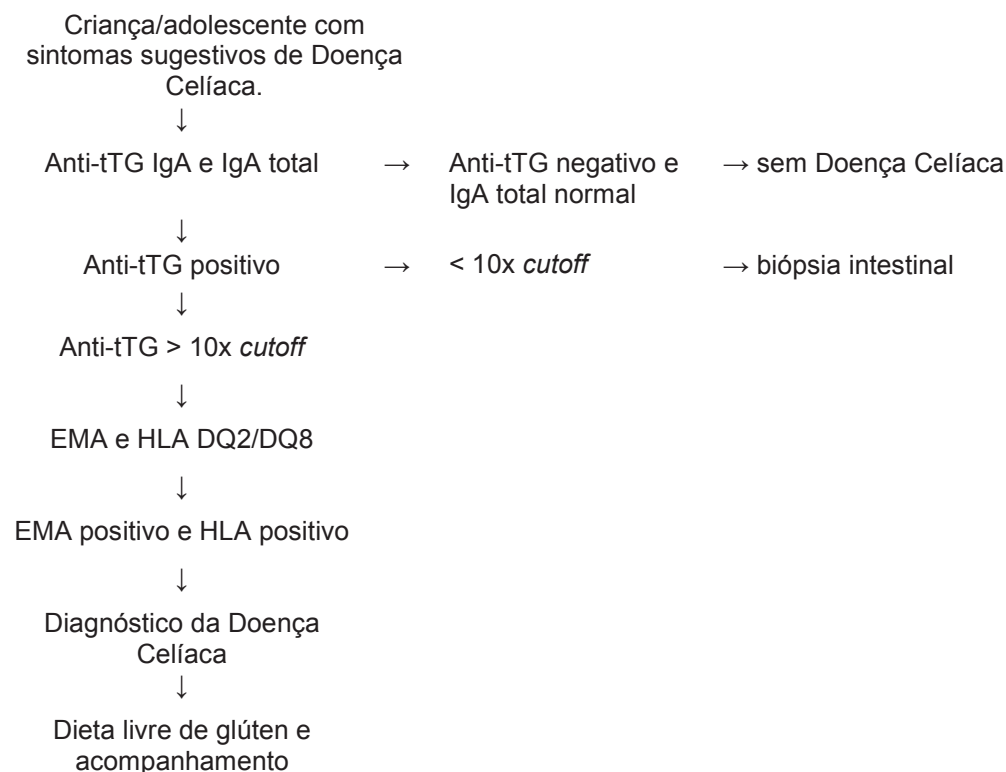
A dosagem de anti-tTG, ainda, está correlacionada ao dano histológico. Já a anti-DGP IgG é bem aplicada em crianças menores que 3 anos com resultado de anti-tTG IgA negativo. (TONUTTI; BIZZARO, 2014).

A detecção de anti-gliadina deaminada (anti-DGP) IgA ou IgG é mais específica que a anti-gliadina nativa (AGA). Esta última possui baixo valor preditivo positivo. (LUDVIGSSON et al., 2015). Schym e Rumessen (2013) descrevem que o anti-tTG IgA possui a mais alta sensibilidade de todos os testes isolados e alta especificidade, seguido pela anti-DGP IgG, que apresenta a segunda melhor sensibilidade. Sendo assim, consideram a melhor combinação de anticorpos para a triagem da doença formada por anti-tTG IgA e anti-DGP IgG.

O uso dos dois testes combinados aumenta a possibilidade de detecção já que abrange os pacientes com deficiência de IgA e também apresenta melhor desempenho naqueles pacientes com IgA normal. (LUDVIGSSON et al., 2014).

Em 2010, a ESPGHAN estabeleceu critérios baseados em conhecimento e ferramentas diagnósticas mais recentes, propondo os algoritmos apresentados nas tabelas 3 e 4. (LUDVIGSSON et al., 2014).

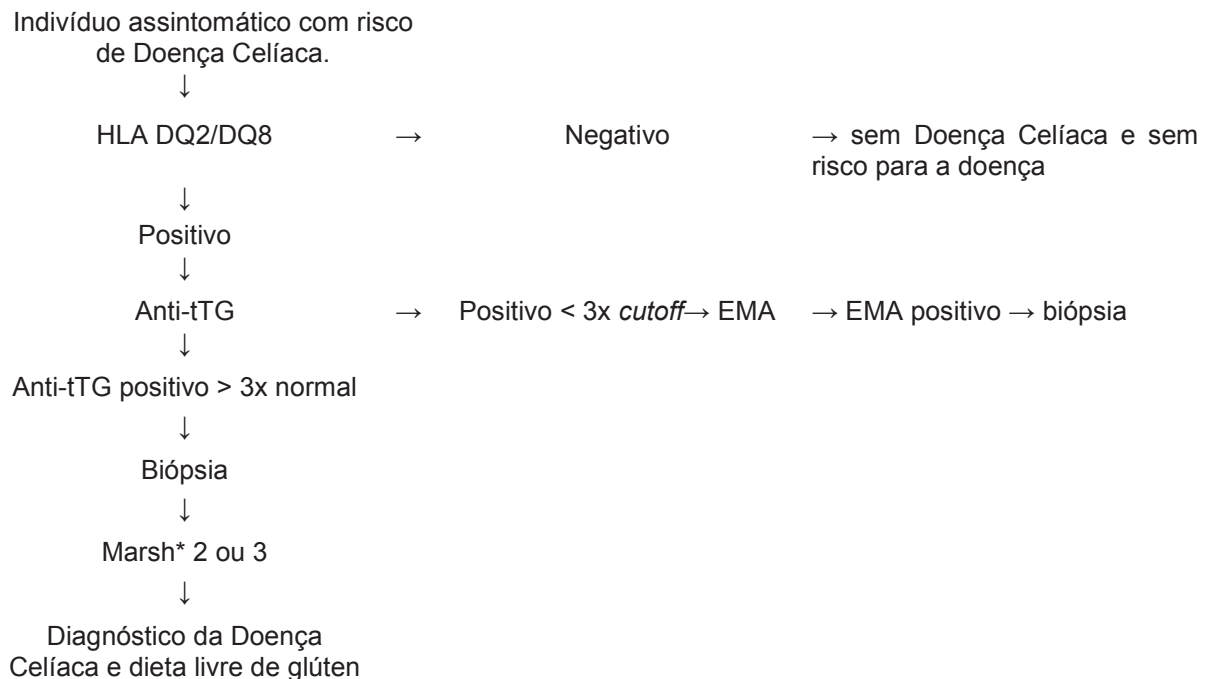
TABELA 3 - ALGORITMO PROPOSTO POR ESPGHAN PARA DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS SINTOMÁTICAS (MODIFICADO).



(EMA = anticorpos anti-endomísio; tTG = transglutaminase tecidual)

FONTE: TONUTTI; BIZZARO, 2014.

TABELA 4 - ALGORITMO PROPOSTO POR ESPGHAN PARA DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA EM PESSOAS ASSINTOMÁTICAS SUJEITOS AO RISCO PARA DOENÇA (MODIFICADO).



(EMA = anticorpos anti-endomísio; tTG = transglutaminase tecidual)

FONTE: TONUTTI; BIZZARO, 2014.

NOTAS: \*Marsh e Oberhuber elaboraram uma classificação para o dano da mucosa. Marsh 2 = Alongamento da cripta com razão cripta/vilosidade de 1:2 ou 1:3. Marsh 3 = Atrofia das vilosidades é a característica dominante. (IERARDI et al., 2015).

A revisão publicada por Kaswala et al. (2015), apresenta o critério diagnóstico de 4 *guidelines* publicados desde 2012. Além da ESPGHAN, descreve o *American College of Gastroenterology* (ACG), a *British Society of Gastroenterology* (BSG) e a *World Gastroenterological Association* (WGA). Todos eles recomendam o uso de biópsia e testes sorológicos para o diagnóstico da Doença Celíaca.

O ACG recomenda utilizar a biópsia e os seguintes testes sorológicos: anti-tTG ou anti-DGP, para crianças menores de 2 anos deve ser dosado anti-DGP IgG devido à baixa sensibilidade ao anti-tTG. (KASWALA et al., 2015).

Conforme apresentado anteriormente, o ESPGHAN sugere que crianças com sintomas consistentes podem ser diagnosticadas sem biópsia se apresentarem títulos de anti-tTG maiores que 10x o *cutoff*, um anticorpo anti-Endomísio positivo e positividade para HLA DQ2 e/ou DQ8. (KASWALA et al., 2015).

Para a BSG, em adultos aceita-se realizar os testes sorológicos como primeiro passo para o diagnóstico, seguido de biópsia duodenal que representa o teste diagnóstico definitivo para a Doença Celíaca. (KASWALA et al., 2015).

Já para a WGA, os testes sorológicos são recomendados (anti-tTG e/ou anti-Endomísio, ou anti-DGP) e a biópsia é sugerida, porém não é considerada mandatória sua realização para o diagnóstico da doença. (KASWALA et al., 2015).

Portanto, a diferença entre os 4 *guidelines* é que a ACG e a BSG preconizam a biópsia como diagnóstico confirmatório da Doença Celíaca. Já a ESPGHAN e a WGA consideram, em certas condições, o diagnóstico sem a realização de biópsia, o que torna o diagnóstico mais acessível do ponto de vista financeiro. (KASWALA et al., 2015).

Existem testes rápidos (*point of care*) para anticorpos anti-tTG, porém apresentam uma acurácia muito menor que os testes laboratoriais e não são indicados para o diagnóstico. (SCHUPPAN; ZIMMER, 2013). Entretanto pode ser uma ferramenta útil no acompanhamento do tratamento, tornando mais fácil a detecção da exposição ao glúten. (SILVESTER; LEFFLER, 2015).

A detecção dos genes HLA DQ2 e HLA DQ8, apresentam um valor preditivo negativo para a doença de aproximadamente 100%, porém apresentam baixo valor preditivo positivo. Segundo Pallav (2014), há uma subutilização deste teste. Trata-se de um teste com um custo maior que os demais marcadores sorológicos para a doença, porém ainda com um custo menor que a biópsia e, aliando-se ao fato de não ser invasivo, poderia ser mais utilizado na rotina. (PALLAV et al., 2014).

A maioria dos pacientes com Doença Celíaca apresenta positividade para HLA DQ2 e/ou DQ8, entretanto existem exceções reportadas na literatura. Pacientes soro negativos para a doença podem representar 5% de todos os pacientes com Doença Celíaca. Neste caso, torna-se importante diferenciar de uma enteropatia não-celíaca. (PALLAV et al., 2014).

Condò, Costacurta e Docimo (2013) descreveram a presença dos anticorpos anti-tTG na saliva dos pacientes com DC, propondo a triagem diagnóstica em pacientes pediátricos através da realização do teste primeiramente na saliva por ser menos invasivo e, posteriormente, seguindo os protocolos com os testes sorológicos.

Um fator importante para o diagnóstico da doença é que, ao realizar os testes sorológicos, o paciente esteja em uma dieta contendo glúten. (LUDVIGSSON et al., 2015). Isto é essencial, visto que os anticorpos tem meia vida de 30 a 60 dias no soro do paciente. (SCHUPPAN; ZIMMER, 2013).

De uma forma geral, há o consenso da realização da dosagem de anti-tTG IgA e IgA total em um primeiro momento. Havendo deficiência de IgA, procede com a realização de anti-DGP IgG. Em casos de IgA normal e anti-tTG IgA alterada, procede com anti-Endomísio. (KNEEPKENS; BLOMBERG, 2012). Ainda nos casos de deficiência de IgA total, pode ser utilizada a dosagem de anti-tTG IgG. (LUDVIGSSON et al., 2014).

Apesar das diferentes opções de testes sorológicos, a biópsia continua sendo considerada padrão ouro, para o diagnóstico da Doença Celíaca no adulto. (LUDVIGSSON et al., 2014). A biópsia pode ser evitada em um terço ou mais dos pacientes que apresentam soro positividade para a doença, quando demonstram altos títulos de anticorpos específicos para Doença Celíaca, sintomas glúten dependentes e presença de HLA DQ2 e/ou HLA DQ8. (SCHYUM; RUMESSEN, 2013). Dessa forma, torna o diagnóstico menos invasivo e também com menor custo, visto que a biópsia tem um valor mais elevado que as dosagens sorológicas. (PALLAV et al., 2014).

É importante atentar para o fato de que o paciente submetido à dieta livre de glúten apresenta declínio nos anticorpos e se permanecerem positivos por mais do que 1 a 2 anos, significa que a dieta não está sendo seguida corretamente. Sendo assim, a dosagem de anti-tTG pode ser utilizada como acompanhamento do tratamento e não é indicada como diagnóstico em pacientes que já aderiram à dieta livre de glúten. (SZONDY et al., 2017).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Percebe-se, nos critérios estabelecidos por ESPGHAN, o uso de anti-tTG inicialmente com posterior confirmação por EMA, genes HLA DQ2/DQ8 e biópsia, não sendo colocado em uso o anti-DGP. O anticorpo anti-DGP pode ser um ótimo complemento na pesquisa de pacientes celíacos, principalmente em crianças que apresentam deficiência de IgA total, pois o anti-DGP IgG supera o Anti-tTG IgG em especificidade. Os anticorpos estão presentes na maioria dos casos da Doença Celíaca, especialmente nos pacientes sintomáticos, portanto uma dosagem inicial de anti-tTG, anti-DGP e IgA total pode ser elucidativo.

Os genes HLA DQ2/DQ8 sempre estão presentes na doença, independente de haver ou não sintomas, portanto tem ótimo valor preditivo negativo e, por isso, é

um importante exame a ser realizado para triagem de pacientes, em especial àqueles parentes de primeiro grau de pacientes celíacos.

O tratamento exclusivo é a dieta livre de glúten, que apresenta certa dificuldade de adesão até mesmo por questões sociais. Aderir à dieta quando refeições são realizadas em grupo ou fora do ambiente familiar é tarefa difícil e por isso, nota-se que o tratamento é eficaz por um período, mas apresenta recaídas. Quando levado a sério, o tratamento resulta em bons resultados, melhorando o trânsito e a absorção intestinal às custas da normalização das vilosidades intestinais. Apresenta também a redução dos níveis de anticorpos no soro, o que pode ser acompanhado por meio das dosagens laboratoriais.

A introdução da dieta livre de glúten tem demonstrado uma grande melhora também em casos de autismo, doenças de pele e outras condições.

## REFERÊNCIAS

- ARIGLIANI, M. et al. Coeliac disease in infants: antibodies to deamidated gliadin peptide come first! **Italian Journal of Pediatrics**, p. 1-4, Ago. 2017.
- BRASIL. Portaria nº 1149, de 11 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 216, 12 nov. 2015. Seção 1, p. 65.
- CONDÒ, R.; COSTACURTA, M.; DOCIMO, R. The anti-transglutaminase auto-antibodies in children's saliva with a suspect coeliac disease: clinical study. **Oral & Implantology**, Anno VI, n. 2, p. 48-54, 2013.
- DEWAR, D.; PEREIRA, S. P.; CICLITIRA, P. J. The pathogenesis of coeliac disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 36, p. 17-24, jan. 2004.
- ELLI, L. et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 23, p. 7110-7119, jun. 2015.
- FOUCHER, B. et al. Are Immunoglobulin A Anti-gliadin Antibodies Helpful in Diagnosing Coeliac Disease in Children Younger Than 2 Years? **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 54, n. 1, p. 110-112, jan. 2012.
- GANDOLFI, L. et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. **American Journal of Gastroenterology**, v. 95, p. 689-692, 2000.
- GODKIN, A.; JEWELL, D. The pathogenesis of celiac disease. **Gastroenterology**, New York, v. 15, n. 1, p. 206-210, 1998.
- GONZÁLEZ, D. A. et al. Strategies to improve the efficiency of celiac disease in the laboratory. **Journal of Immunological Methods**, v. 449, p. 62-67, out. 2017.
- GREEN, P. H. R.; CELLIER, C. Celiac disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, p. 1731-1743, out. 2007.
- GREEN, P. H. R.; LEBWOHL, B.; GREYWOODE, R. Celiac disease. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, p. 1099-1106, mai. 2015.
- GRODZINSKY, E. et al. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies. **Annals of Allergy**, v. 69, p. 66-70, 1992.
- GROSSMANN, K., et al. Simultaneous detection of celiac disease-specific IgA antibodies and total IgA. **Autoimmunity Highlights**, 30 janeiro 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s13317-016-0073-2>>. Acesso em: 05 setembro 2018.

GUJRAL, N.; FREEMAN, H. J.; THOMSON, A. B. R. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, p. 6036-6059, nov. 2012.

HUSBY, S.; MURRAY, J. A. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. **Nature Reviews**, v. 11, 30 setembro 2014. Seção Gastroenterology & Hepatology. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.162>>. Acesso em: 05 setembro 2018.

IERARDI, E. et al. Seronegative celiac disease: where is the specific setting? **Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench**, v. 8, n. 2, p. 110-116, mar. 2015.

JABRI, B. et al. Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA-E-specific natural killer receptor CD94 in celiac disease. **Gastroenterology**, v. 118, n. 5, p. 867-879, mai. 2000.

KASWALA, D. H. et al. Celiac disease: Diagnostic Standards and Dilemmas. **Diseases**, v. 3, p. 86-101, jun. 2015.

KING, A. L.; CICLITIRA, P. J. Celiac disease: strongly heritable, oligogenic, but genetically complex. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 71, n. 1-2, p. 70-75, 2000.

KNEEPKENS, C. M.; BLOMBERG, B. M. E. von. Clinical Practice Coeliac Disease. **European Journal of Pediatrics**, v. 171, n. 7, p. 1011-1021, jul. 2012.

KOTZE, L. M. S. Distúrbios entéricos da absorção. In: DANI, R. **Gastroenterologia Essencial**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001(a). p. 237-250.

LEBWOHL, B.; LUDVIGSSON, J. F.; GREEN, P. H. R. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. **The BMJ**, 5 outubro 2015. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/351/bmj.h4347>>. Acesso em: 05 setembro 2018.

LEPERS, S. et al. Celiac disease in adults: new aspects. **La Revue de medecine interne**, v. 25, p. 22-34, jan. 2004.

LUDVIGSSON, J. F. et al. Diagnosis and management of adult coeliac diseases: guidelines from the British Society of Gastroenterology. **Gut**, v. 63, p. 1210-1228, jun. 2014.

LUDVIGSSON, J. F. et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. **United European Gastroenterology Journal**, v. 3, n. 2, p. 106-120, abr. 2015.

LUNDIN, K. E. et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1\*0501, beta 1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. **The journal of experimental medicine**, v. 178, n. 1, p. 187-196, jul. 1993.

MÄKI, M.; COLLIN, P. Coeliac disease. **The Lancet**, London, v. 349, n. 9067, p. 1755-1759, 1997.

MERESSE, B.; MALAMUT, G.; CERF-BENSUSSEN, N. Celiac Disease: An Immunological Jigsaw. **Immunity**, v. 36, p. 907-919, jun. 2012.

NILSEN, E. M. et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. **Gastroenterology**, v. 115, n. 3, p. 551-563, set. 1998.

NOT, T. et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 33, p. 494-498, 1998.

PALLAV, K. et al. Clinical utility of celiac disease associated HLA testing. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 59, n. 9, p. 2199-2206, set. 2014.

RODRIGO, L. Celiac disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 12, p. 6585-6593, nov. 2006.

ROSTAMI, K. et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in the Dutch population. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 34, p. 276-279, 1999.

SCHUPPAN, D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. **Gastroenterology**, New York, v. 119, n. 1, p. 234-242, 2000.

SCHUPPAN, D.; ZIMMER, K. P. The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 110, p. 835-846, 2013.

SCHYUM, A. C.; RUMESSEN, J. J. Serological testing for celiac disease in adults. **United European Gastroenterology Journal**, v. 1, n. 5, p. 319-325, ago. 2013.

SHAMIR, R. et al. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 97, p. 2589-2594, out. 2002.

SILVESTER, J. A.; LEFFLER, D. A. Recent Advances in Celiac Disease from TTG to Gluten in Pee. **Spring Nature**, 12 novembro 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ctg201553>>. Acesso em: 05 setembro 2018.

SOLLID, L. M.; LIE, B. A. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 3, p. 843-851, 2005.

SOLLID, L. M.; LUNDIN, K. E. A. Diagnosis and treatment of celiac disease. **Mucosal Immunology**, v. 2, n. 1, p. 3-7, jan. 2009.

SZONDY, Z. et al. Transglutaminase 2 in human diseases. **Bio Medicine**, v. 7, n. 3, p. 1-13, set. 2017.

TONUTTI, E.; BIZZARO, N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. **Autoimmunity reviews**, v. 13, p. 472-476, 2014.

WEILE, B. et al. Screening Danish blood donors for antigliadin and antiendomysium antibodies. **Acta Paediatrica Supplement**, v. 412, p. 46, mai. 1996.