

MAÍRA SOLANGE CAMARA DOS SANTOS

**Diagnóstico de doença celíaca ao longo da
investigação de enfermidades hepáticas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Luiz Rachid Cançado

São Paulo

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

© reprodução autorizada pelo autor

"Quando a atitude de viver é uma extensão do coração é muito mais que um prazer, é toda carga da emoção que era um encontro com o sonho, que só pintava no horizonte, e de repente diz presente, sorri, e beija nossa fronte, e abraça e arrebatava a gente, é bom dizer, viver valeu!

Ah ! Já não é nem mais alegria, já não é nem felicidade é tudo aquilo num sol riso, é tudo aquilo que é preciso é tudo aquilo paraíso, não há palavra que explique é só dizer: viver valeu!

Ah! Eu me ofereço esse momento, que não tem paga e não tem preço essa magia eu reconheço, aqui está a minha sorte, me descobrir tão fraca e forte, me descobrir tão sal e doce e o que era amargo acabou-se, é bom dizer viver valeu, é bem dizer: amar valeu, amar valeu!"

(Gonzaguinha - *Viver, amar, valeu*)

Dedico este trabalho à minha família amada que me conferiu base, lastro e referência para trilhar os caminhos da vida.

AGRADEÇO

Ao meu estimado orientador Prof Dr. Eduardo Luiz Rachid Cançado, exemplo de competência e comportamento ético, pela paciência, capacidade, amizade e empenho que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Clínica e Coordenador da Pós-Graduação pela confiança, incentivo e ensinamentos.

Ao Prof .Dr. Antonio Atilio Laudanna pelo respeito, carinho, estímulo ao conhecimento científico e acolhida nesta casa.

Ao Prof. Dr. Thales de Brito pelo apoio, orientação, exemplo e valiosa contribuição nas revisões de lâminas.

À Dra. Marta Mitiko Deguti pelo apoio, solidariedade, exemplo, companheirismo e por ter cedido boa parte do material utilizado na execução desta tese.

Ao Prof Dr. Carlos de Barros Mott, Prof. Dra. Dulce Reis Guarita, Dr. Aderson Omar Mourão Cintra Damião, Dr. Aytan Miranda Sipahi, Dra. Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira e demais assistentes da Disciplina de Gastroenterologia Clínica pelos ensinamentos e apoio.

Aos preceptores, colegas de residência, bem como a todos os residentes da gastroenterologia e colegas de pós-graduação pelo convívio harmonioso e apoio.

Ao Dr. Evandro Sobroza de Mello e Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clinicas pela contribuição no levantamento dos casos.

Ao Prof. Dr. Luiz Caetano da Silva, Dra. Gilda Porta, Dr. Edison Roberto Parisi, Dra. Maria de Lourdes Lopes Capacci pela contribuição com os pacientes

À senhora Fátima Gomes pela presteza.

Às senhoras Kátia Maria Oliveira e Clarice Pires Abrantes Lemos e todos os funcionários do Laboratório de Investigação Médica Imunopatologia da Esquistossomose – Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical pela colaboração na execução deste trabalho.

Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Medicina da USP pela contribuição no levantamento das referências bibliográficas.

Aos amigos que souberam respeitar a minha ausência, e em especial a solidariedade e apoio de Cyntia Araújo Arrais.

Aos meus professores e colegas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia pelo exemplo e estímulo.

Aos colegas de trabalho pelo apoio e compreensão.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 Manifestações hepáticas na doença celíaca	28
2 OBJETIVOS	40
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	42
3.1 Casuística	42
3.1.1 Critérios de inclusão	42
3.1.2 Critérios de exclusão	46
3.2 Métodos	46
3.2.1 Critérios diagnósticos da doença celíaca	46
3.2.2 Caracterização e avaliação dos pacientes	47
3.2.3 Seguimento e evolução dos pacientes	48
3.2.4 Técnica de pesquisa do antiendomísio (EMA)	49
3.2.5 Pesquisa do anticorpo antireticulina	50
3.2.6 Pesquisa do anticorpo “antimatriz” extracelular	51
3.2.7 Avaliação histológica do duodeno	52
3.2.8 Peculiaridades da casuística	53
4 RESULTADOS	55
4.1 Pacientes com marcadores sorológicos de doença celíaca	55
4.2 Diagnóstico histológico de doença celíaca	56

4.3 Características da população estudada	57
4.3.1 Faixa etária	57
4.3.2 Sexo	58
4.3.3 Cor (Raça)	59
4.3.4 Origem e seguimento dos pacientes	60
4.4 Doença celíaca e manifestações hepáticas	62
4.4.1 Hipertransaminasemia criptogênica	64
4.4.2 Hepatite auto-imune	65
4.4.3 Hipertensão Portal Não Cirrótica	71
4.4.4 Hepatite pelo vírus C	75
4.4.5 Doenças colestáticas auto-ímmunes	77
4.4.6 Doença hepática alcoólica	80
4.4.7 Cirrose hepática pelo vírus B	82
4.4.8 Fígado reacional	85
4.4.9 Miscelânea	85
4.5 Pesquisa da reatividade do antiendomísio em grupos específicos de hepatopatias.....	96
4.5.1 Hepatite auto-imune	96
4.5.2 Cirrose biliar primária	96
4.5.3 Colangite esclerosante primária	96
4.5.4 Hipertensão portal não cirrótica	97
5 DISCUSSÃO	99
5.1 Diagnóstico histológico de doença celíaca e perfil sorológico dos pacientes	100
5.2 Características da população estudada	102
5.3 Doença celíaca e manifestações hepáticas	103
5.3.1 Hipertransaminasemia criptogênica	104
5.3.2 Hepatite auto-imune	106
5.3.4 Hipertensão portal não cirrótica	110
5.3.5 Hepatite pelo vírus C	112
5.3.6 Doenças colestáticas auto-ímmunes	113

5.3.7 Doença hepática de etiologia alcoólica	115
5.3.8 Cirrose hepática pelo vírus B	116
5.3.9 Fígado reacional e miscelânea	117
6 CONCLUSÕES	120
ANEXO A - Dados dos resultados.....	124
REFERÊNCIAS	129

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Aspecto endoscópico sugestivo de doença celíaca.....	44
Figura 2 -	Anti-reticulina IgA em cortes de rim de rato, marcado com fluoresceína. (Cançado, 2003)	51
Figura 3 -	Anti-MEC em cultura de fibroblastos humanos marcados com fluoresceína. (Cançado, 2003).....	52
Gráfico 1-	Diagnóstico da doença celíaca de acordo com a faixa etária.	58
Gráfico 2 -	Distribuição de pacientes analisados em função do sexo.	59
Gráfico 3 -	Prevalência da doença celíaca diagnosticada em função da raça dos pacientes avaliados.	60

LISTA DE SIGLAS

FM	Faculdade de Medicina
HC	Hospital das Clínicas
ICr	Instituto da Criança
SUS	Serviço Único de Saúde
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação anatomopatológica da doença celíaca .	22
Tabela 2 -	Prevalência de anormalidades bioquímicas hepáticas em pacientes com DC.....	29
Tabela 3 -	Prevalência de DC em pacientes com hipertransaminasemia criptogênica.....	29
Tabela 4 -	Avaliação da função hepática segundo classificação de Child-Pugh	49
Tabela 5 -	Origem dos pacientes com marcadores sorológicos de doença celíaca.....	55
Tabela 6 -	Confirmação histológica e presença de manifestações clínicas de doença celíaca (DC).....	57
Tabela 7 -	Origem dos pacientes e acompanhamento clínico.....	62
Tabela 8 -	Distribuição dos doentes com marcadores sorológicos para DC segundo a doença hepática de base e o sexo.....	63
Tabela 9 -	Título do EMA, características laboratoriais, clínicas e histológicas e evolução dos pacientes com hipertransaminasemia criptogênica.....	65
Tabela 10 -	Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC em portadores de hepatite auto-imune, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.....	68
Tabela 11 -	Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras manifestações sistêmicas em portadores de hepatite auto-imune.....	69
Tabela 12 -	Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após a instituição da dieta e tratamento específico da hepatite auto-imune.....	70

Tabela 13 -	Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de doença celíaca em portadores de hipertensão portal não cirrótica, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de doença celíaca.....	72
Tabela 14 -	Manifestações clínicas, alterações laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras manifestações sistêmicas em portadores de hipertensão portal não cirrótica.....	73
Tabela 15 -	Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após instituição da dieta nos portadores de hipertensão portal não cirrótica.....	74
Tabela 16 -	Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC em portadores de hepatite C, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.....	75
Tabela 17 -	Manifestações clínicas, alterações laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras manifestações sistêmicas em portadores de hepatite C.....	76
Tabela 18 -	Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após instituição da dieta e tratamento específico da hepatite C.....	76
Tabela 19 -	Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC em portadores de doença colestática auto-imune, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.....	78
Tabela 20 -	Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras enfermidades sistêmicas em portadores de doenças colestáticas auto-ímmunes.....	79

Tabela 21 -	Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após instituição da dieta e tratamento específico da doença colestática auto-imune.	79
Tabela 22 -	Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC em portadores de doença hepática alcoólica, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.....	81
Tabela 23 -	Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras enfermidades sistêmicas em portadores de doença hepática alcoólica.....	81
Tabela 24 -	Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após instituição da dieta e tratamento específico da doença hepática alcoólica....	82
Tabela 25 -	Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC em portadores do vírus da hepatite B, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.....	83
Tabela 26 -	Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras enfermidades sistêmicas em portadores de hepatite pelo vírus B.....	84
Tabela 27 -	Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após instituição da dieta e tratamento específico do vírus B.....	84
Tabela 28 -	Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC com fígado reacional, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.....	86
Tabela 29 -	Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras enfermidades sistêmicas em pacientes com fígado reacional.	87

Tabela 30 - Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática nos pacientes com fígado reacional após instituição da dieta.....	87
Tabela 31 - Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC com diferentes doenças hepáticas, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.....	93
Tabela 32 - Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais de diferentes doenças hepáticas e de outras enfermidades sistêmicas em pacientes com fígado reacional.....	94
Tabela 33 - Evolução sorológica e clínica da DC e de diferentes doenças hepáticas após instituição da dieta.....	95

LISTA DE ABREVIATURAS

AGA	Antigliadina
ALT	Alanina aminotransferase sérica
AMA	Antimitocôndria
AML	Anticorpo antimúsculo liso
anti-MEC	Anti-Matriz Extracelular
anti-SLA	Anticorpo antígeno solúvel hepático
AST	Aspartato
DC	Doença Celíaca
CAI	Colangite Auto-Imune
CBP	Cirrose Biliar Primária
CEP	Colangite Esclerosante Primária
DHGNF	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica do Fígado
EMA	Anticorpo Antiendomísio
EMA IgA	Anticorpo Antiendomísio da classe IgA
FA	Fosfatase Alcalina
FAN	Fator Antinúcleo
γGT	gama Glutamil Transpeptidase
HAI	Hepatite Auto-Imune
HDA	Hemorragia Digestiva Alta
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HLA-DQ2	Antígeno Leucocitário Humano -DQ2
HLA-DQ8	Antígeno Leucocitário Humano -DQ8
HNR	Hiperplasia Nodular Regenerativa
HP	Hipertensão Portal
HPNC	Hipertensão Portal Não Cirrótica
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IFI	Imunofluorescência Indireta
IFN	Interferon
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LIE	Linfócitos intra-epiteliais
LIE/CE	Linfócitos intra-epiteliais/células epiteliais
PBS	Phosphate Buffer Solution – solução tampão de fosfato
RBV	Ribavirina
tTg	transglutaminase Tissular
TVP	Trombose de Veia Porta
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

RESUMO

Santos, MSC . **Diagnóstico de doença celíaca ao longo da investigação de enfermidades hepáticas.** [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2007. 139p.

Introdução: O envolvimento hepático na doença celíaca (DC) é amplamente reconhecido e atualmente é uma das manifestações extra-intestinais mais freqüentes. Com o advento de marcadores sorológicos de elevada especificidade e sensibilidade, sobretudo o anticorpo antiendomísio (EMA), a DC tem sido descrita em associação a várias hepatopatias. Objetivos: caracterizar as formas de triagem de DC em portadores de hepatopatia crônica; caracterizar e estudar os pacientes cujo diagnóstico de DC foi realizado durante a investigação de uma doença hepática; pesquisar a reatividade do antiendomísio em pacientes com hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e hipertensão portal não cirrótica; avaliar o comportamento da doença hepática na vigência de dieta sem glúten. Métodos: Os pacientes foram triados pela detecção dos anticorpos anti-reticulina e anticorpo antimatriz extracelular durante a rotina de imunofluorescência de pesquisa dos auto-anticorpos hepáticos; pela presença de manifestações de DC em hepatopatas crônicos, pelo aspecto endoscópico sugestivo de DC e pela pesquisa sistemática do EMA nas patologias referidas anteriormente. Todos os pacientes foram submetidos à pesquisa do EMA, anti-reticulina IgG ou antimatriz de fibroblastos IgG na presença de deficiência de IgA. Em caso de positividade desses marcadores, foram submetidos à endoscopia digestiva alta para biópsia intestinal e caracterizados do ponto de vista clínico, laboratorial e histopatológico. A evolução desses dados permitiu a caracterização da evolução da doença hepática e da doença celíaca a partir da introdução da dieta sem glúten. Resultados: Foram identificados 43 pacientes com auto-anticorpos relacionados à DC (em 42 o EMA IgA e em um o antimatriz extracelular IgG em associação com deficiência de IgA). A rotina de pesquisa de auto-anticorpos hepáticos identificou 31 pacientes; seis apresentavam hepatopatia crônica e manifestação de DC; em três o exame endoscópico foi sugestivo de DC e a pesquisa sistemática do EMA foi positiva em três casos. O diagnóstico de DC foi confirmado em 37 de 40 pacientes (92,5%) em que a biópsia intestinal foi realizada. A idade dos pacientes variou de 2 a 68 anos, com mediana de 35 anos. Houve maior prevalência de acometimento no sexo feminino (65%). A DC foi mais prevalente na raça branca (87%), mais foi identificada em quatro mulatos e um negro. As doenças hepáticas mais freqüentes foram hipertransaminasemia criptogênica, hepatite auto-imune, hiperplasia nodular regenerativa e hepatite pelo vírus C. Conclusões: 1) A reatividade do anti-reticulina, a presença de diarreia inexplicada e a análise endoscópica da mucosa duodenal foram as formas de seleção mais efetivas de se identificar a DC em hepatopatas crônicos. 2) A ausência de

manifestações clínicas de DC nesse grupo de pacientes foi bastante expressiva. 3) A pesquisa sistemática do EMA em cirrose biliar primária, hepatite auto-imune, colangite esclerosante primária não contribuiu para o diagnóstico de DC em um número significativo de pacientes, ao contrário do observado no grupo de hipertensão portal não cirrótica, especialmente hiperplasia nodular regenerativa 4) As doenças hepáticas em que mais freqüentemente foi diagnosticada a DC foram a hiperplasia nodular regenerativa, hepatite auto-imune, hipertransaminasemia criptogênica, hepatite pelo vírus C e cirrose biliar primária antimitocôndria negativo. 5) A retirada do glúten da dieta contribuiu de maneira efetiva para normalização das enzimas hepáticas nos casos de hipertransaminasemia criptogênica. Nos grupos de hiperplasia nodular regenerativa, hepatite B e C, cirrose biliar primária, álcool e hepatite auto-imune, o papel da dieta foi de difícil avaliação em razão da interferência da instituição do tratamento específico e da evolução natural da doença hepática de base.

Descritores: 1. Doença celíaca/diagnóstico 2. Auto-anticorpos
3. Hepatopatias 4. Evolução clínica

SUMMARY

Santos, MSC. **Diagnosis of celiac disease (CD) in the course of the investigation of liver diseases.** [thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2007. 139pp.

Introduction: The hepatic involvement in Celiac Disease (CD) is well known and widely regarded as a frequent extra-intestinal manifestation. With the advent of highly specific and sensitive serological markers, especially the antiendomysial antibody (EMA), CD has been described in association with several liver conditions. Objectives: To characterize ways for screening patients with chronic liver conditions in order to diagnose CD, to characterize and study patients whose CD diagnoses were performed when investigating hepatic diseases, to test the reactivity of EMA in patients with autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-cirrhotic portal hypertension, to evaluate the course of the hepatic disease in gluten-free diet. Methods: Patients were selected by the detection of antireticulin and anti-extracellular matrix antibodies during routine immunofluorescence determination for hepatic autoantibodies, by the presence of CD manifestations in chronic patients with liver diseases, by the endoscopic aspects suggestive of CD and by systematic search for EMA in the above mentioned pathologies. All patients were submitted to tests for EMA, antireticulin IgG or antimatrix of IgG fibroblasts in IgA deficiency. When testing positive for these markers, patients were submitted to upper digestive endoscopy for intestinal biopsy, and were also characterized from the clinical, laboratorial and histological point of view. The assessment of these data enabled the characterization of the hepatic condition as well as the CD from the onset of a gluten-free diet. Results: 43 patients with autoantibodies related to CD were identified (42 tested positive for IgA EMA and 1 for IgG extracellular antimatrix in the presence of IgA deficiency). Routine determination of hepatic autoantibodies identified 31 patients. Of those, 6 presented chronic liver diseases and CD manifestations. In 3 patients, the endoscopic exam was suggestive of CD; systematic EMA determination was positive in all three cases. The CD diagnosis was confirmed in 37 out of 40 patients (92.5%) that performed intestinal biopsy. Patients aged between 2 and 68 years (median: 35 years). Female patients were most affected (65%). CD was more prevalent in white patients (87%), but was also found in four mulattoes and 1 black person. The most common liver disorders were cryptogenic hypertransaminasemia, autoimmune hepatitis, nodular regenerative hyperplasia and chronic hepatitis C. Conclusions: 1) The reactivity of antireticulin, the presence of unexplained diarrhea and the endoscopic analysis of the duodenal mucous were the most effective ways to identify CD in chronic liver diseases. 2) The absence of CD clinical manifestations in this group of patients was impressive. 3) Contrary to what was observed in the group with non-cirrhotic portal hypertension, especially

regenerative nodular hyperplasia, the systematic determination of EMA in primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis did not contribute to CD diagnosis in a significant number of patients. 4) CD was most frequently diagnosed in the following liver diseases: cryptogenic hypertransaminasemia, autoimmune hepatitis, nodular regenerative hyperplasia and chronic hepatitis C and negative antimitochondrial primary biliary cirrhosis. 5) The removal of gluten from the diet contributed effectively to bring the hepatic enzymes levels back to normal in cases of cryptogenic hypertransaminasemia. However, the role of diet was difficult to evaluate in nodular regenerative hyperplasia, autoimmune hepatitis, alcohol disease and primary biliary cirrhosis groups due to the nature of the specific treatments and the natural course of the hepatic conditions.

Descriptors: 1 - Celiac disease/diagnosis 2 - Autoantibodies 3 - Liver diseases 4 - Clinical evolution

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC), também conhecida como enteropatia induzida pelo glúten, é enfermidade do intestino delgado caracterizada pela atrofia dos vilos, resultante da intolerância ao glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis, com normalização histológica, após sua retirada da dieta.

Histologicamente a DC é caracterizada por atrofia dos vilos, perda da relação vilo-cripta (normal de 3-5:1) e aumento nos linfócitos intra-epiteliais (normal de 10-30 por 100 células epiteliais). O espectro das alterações histológicas na DC sugere lesão seqüencial da mucosa intestinal, conforme observado inicialmente por Marsh (1992), a partir de estudos de seguimento histológico em pacientes que estavam em remissão após dieta, isenta de glúten, e que foram re-expostos ao glúten. O evento inicial observado é o aumento na contagem de linfócitos intra-epiteliais, seguidos por infiltração da lâmina própria com linfócitos (estádio 1), hiperplasia das criptas (estádio 2); e, finalmente, a atrofia dos vilos (estádio 3). Em 1999, Oberhuber et al. publicaram a classificação de Marsh modificada que permitiu que os casos, inicialmente classificados como atrofia leve, marcada ou total, que eram agrupados sob uma única especificação (lesão destrutiva, tipo 3), pudessem agora ser avaliados de forma distinta. O estágio 3 foi subdividido em subgrupos: a-c (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação da anátomo-patologia da doença celíaca.

A. Classificação de Marsh (Marsh, Crowe, 1995)	
Tipo 0 (pré-infiltrativo)	Nenhuma alteração detectável em inflamação e na relação cripta/vilo
Tipo 1 (infiltrativo)	Aumento no número de linfócitos intra-epiteliais
Tipo 2 (hiperplásico)	Inflamação, vilos rombudos, e aumento da relação cripta/vilo
Tipo 3 (destrutivo)	Inflamação grave, vilos planos, criptas hiperplásicas
B. Classificação de Marsh - modificada (Oberhuber et al., 1999)	
Tipo 0	Mucosa normal com menos de 40 linfócitos epiteliais/100 células epiteliais
Tipo 1	Aumento de linfócitos intra-epiteliais/células epiteliais, arquitetura normal dos vilos e altura normal das criptas
Tipo 2	Arquitetura normal dos vilos, aumento de linfócitos intra-epiteliais/células epiteliais, hiperplasia das criptas
Tipo 3	Tipo destrutivo com vários graus de atrofia de vilos; em todos os subtipos, existe um aumento da altura das criptas e influxo de células inflamatórias
Tipo 3a	Atrofia parcial dos vilos, vilos rombudos e encurtados.
Tipo 3b	Atrofia subtotal dos vilos, vilos atróficos, mas ainda separados e reconhecíveis
Tipo 3c	Atrofia total de vilos; vilos rudimentares ou ausentes, mucosa semelhante à mucosa colônica
Tipo 4	Lesão hipoplásica atrófica; mucosa plana com altura normal das criptas e ausência de inflamação significativa com contagem normal de linfócitos intra-epiteliais.

Essa classificação, além de permitir avaliação rápida e precisa da lesão intestinal no momento do diagnóstico e ao longo do seguimento, facilita a comparação da gravidade das lesões encontradas em biópsias diferentes, realizadas no curso da doença, o que é especialmente útil nos pacientes que respondem muito lentamente à dieta sem glúten. Além do mais, essa classificação suporta a comparação de dados científicos obtidos por diferentes grupos.

Os critérios estabelecidos pela Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição (Meeuwisse, 1970), para o diagnóstico da DC são: atrofia da mucosa do intestino delgado com melhora ou normalização durante a instituição de dieta sem glúten e deterioração da morfologia dos vilos durante a ingestão de dieta contendo glúten. Em 1990, esses critérios foram modificados por Walker-Smith et al. e, a partir de então, uma biópsia intestinal isolada que mostre os achados característicos de lesão da DC e a inequívoca remissão clínica durante a dieta sem glúten são essenciais. A reatividade de anticorpos circulantes e sua negatificação, após a instituição da dieta, reforçam o diagnóstico.

A DC é considerada atualmente como o resultado de uma complexa inter-relação de fatores intrínsecos (genéticos) e de variáveis extrínsecas (ambientais), que explica o amplo espectro de manifestações clínicas que variam de indivíduos assintomáticos a casos com má absorção grave (Schuppan, 2000).

A DC, que foi originalmente considerada uma síndrome de má absorção rara da criança, é atualmente uma das doenças mais freqüentes

de caráter auto-imune e genético. A ausência de sintomas e a grande variação na forma de apresentação clínica dessa enfermidade foram determinantes, para que muitos casos permanecessem sem diagnóstico.

A DC resulta de resposta imune inapropriada, mediada por células T, dirigida contra a gliadina. O glúten é a fração protéica do trigo, cevada e centeio, e pode ser fracionada em prolaminas solúveis em álcool (gliadinas) e gluteninas insolúveis em álcool. A gliadina é apresentada aos linfócitos por células apresentadoras de antígenos, em moléculas de classe II do complexo HLA (antígeno de histocompatibilidade leucocitário humano) que, na DC, por causa da elevada frequência, parecem ser primariamente as moléculas HLA-DQ2 e HLA-DQ8 nos doentes DQ2 negativos. A resposta imune está dirigida, predominantemente, contra componentes do tecido conectivo da lâmina própria. A enzima transglutaminase tissular, que foi identificada como antígeno alvo do anticorpo antiendomísio (EMA), é liberada das células durante a inflamação e tem papel direto na patogênese da doença, porque potencializa a apresentação de antígenos por HLA-DQ2 e HLA-DQ8. O resultado é a ativação de linfócitos T, na lâmina própria, e a transformação da mucosa por fibroblastos intestinais ativados (Schuppan, 2000).

O caráter genético e auto-imune da DC vem sendo caracterizado na literatura. Estudos têm demonstrado que a prevalência da doença entre parentes de primeiro grau varia entre 8% e 18% e atinge até 70% entre gêmeos monozigóticos (Mc Donald et al., 1965). A associação da DC com antígenos HLA é bem reconhecida, mas esses genes são apenas, em parte,

responsáveis pela predisposição genética à doença. O HLA-DQ2 (DQA1*05/DQB1*02) ocorre em 95% dos casos e o HLA-DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302) na maioria dos pacientes restantes (Howell et al., 1986; Sollid et al., 1989). Esses genes, relacionados ao HLA, ocorrem em até 40% da população caucasiana e respondem por 40% do risco de desenvolver DC, o restante é atribuível a genes não-HLA, que ainda não foram identificados de forma definitiva (Louka, 2003). Lundin et al. (1993) isolaram células T restritas ao HLA-DQ2, específicas para a gliadina, presentes na mucosa de pacientes com DC. A atividade da DC é acompanhada por auto-anticorpos IgA contra a reticulina, um constituinte comum da matriz extracelular. Auto-anticorpos anti-reticulina têm antígeno alvo idêntico ao dos auto-anticorpos EMA, antijejuno ou anticordão umbilical (Seah et al., 1971b; Chorzleski et al., 1983; Ladinser et al., 1994).

O advento dos testes sorológicos permitiu grande revolução no diagnóstico da DC, ao alterar a sua epidemiologia. Estudos de rastreamento sorológico, nos Estados Unidos e Europa, demonstram prevalência de até 1% na população geral (Fasano et al., 2003; Bingley et al., 2004). No Brasil, estudo realizado em doadores de banco de sangue de Brasília, evidenciou prevalência de 1:681 (Gandolfi et al., 2000). Em estudo similar, realizado na área urbana de Curitiba, teoricamente com maior componente de ancestrais europeus, foi encontrada prevalência de 1:417 (Pereira et al., 2006).

A biópsia do intestino delgado, embora permaneça como padrão ouro para o diagnóstico e monitorização da resposta à terapia, os testes sorológicos são importantes para determinar quem deve se submeter a essa

abordagem. Entre os vários testes sorológicos disponíveis, a pesquisa do EMA é o que possui melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DC e, praticamente, substituiu a utilização dos anticorpos anteriormente pesquisados (anti-reticulina e antigliadina), no entanto é caro e, como é realizado pela técnica de imunofluorescência indireta, é sujeito à variação interoperador (Hill, 2002).

A identificação da transglutaminase tissular (tTg) como o principal, se não o único, auto-antígeno reconhecido pelo EMA na DC, permitiu o desenvolvimento da determinação do anti-tTg pela técnica de ELISA (Dieterich et al., 1997). Esta técnica é de interpretação menos subjetiva e de custo menor. Recomenda-se a utilização da anti-tTg IgA ou EMA-IgA como teste sorológico inicial, com base nas taxas de especificidade e sensibilidade que excedem 90% em crianças e adultos (Rostom et al., 2005). É importante salientar, no entanto, que tem sido observada alta taxa de falso-positivos para o anti-tTg em doenças hepáticas crônicas de várias etiologias, em doenças do tecido conectivo, em doenças inflamatórias intestinais e em portadores de insuficiência cardíaca, que independe se a pesquisa do anti-tTg foi realizada utilizando como substrato tTg de cobaia ou recombinante humana (Carrocio et al., 2001; Dahele et al., 2001; Bizarro et al., 2003; Vecchi et al., 2003; Di Tola et al., 2004). Estudo conduzido por Germenis et al. (2005), que avaliaram a prevalência e significância clínica do anti-tTg IgA em pacientes com diversas doenças hepáticas crônicas, concluiu que a especificidade desse teste, para o diagnóstico da DC, neste grupo de pacientes, foi baixa e esse anticorpo parece estar associado com a presença

de auto-imunidade, cirrose e colestase, sem que isto se relacione com a origem da doença hepática.

As manifestações clínicas da DC variam nitidamente com a idade do paciente, a duração e extensão da doença, a ausência ou presença de manifestações extra-intestinais ou condições associadas. O diagnóstico depende, em grande parte, do alto grau de suspeição acerca da doença. A DC, usualmente, é subdividida em três formas clínicas, de acordo com a presença ou ausência de sintomas e/ou manifestações extra-intestinais: clássica ou sintomática; atípica; e, silenciosa ou assintomática. O termo 'sintomática' ou 'clássica' aplica-se aos casos que apresentam diarreia crônica, distensão abdominal e dor, associadas ou não à má-absorção. Na forma atípica da doença, ao contrário, os sintomas gastrintestinais podem estar ausentes ou serem menos pronunciados; e os achados extra-intestinais, tais como anemia, osteoporose, baixa estatura, infertilidade e problemas neurológicos serem mais proeminentes. Pacientes com DC silenciosa ou assintomática não apresentam sintomas, mas têm atrofia de vilos que pode ser descoberta durante a endoscopia ou biópsia intestinal por outras razões, ou como resultado de um rastreamento sorológico (Aleadini, Green, 2005).

A elevada frequência com que a DC tem sido diagnosticada e o reconhecimento de complicações associadas a essa condição clínica, tais como osteoporose, doenças auto-imunes e neoplasias malignas, entre outras, respaldam a importância clínica e o destaque que essa enfermidade tem assumido na literatura.

A despeito dos recentes avanços quanto à compreensão da DC, a dieta isenta de glúten, por toda a vida, é o único tratamento seguro e efetivo, embora ainda existam dúvidas quanto ao seu real benefício na prevenção e mudança na evolução de determinadas manifestações extra-intestinais e complicações associadas.

1.1 Manifestações hepáticas na doença celíaca

O envolvimento hepático na DC é, amplamente, reconhecido como uma das manifestações extra-intestinais mais freqüentes (Chand, Mihas, 2006). O acometimento hepático varia de elevações assintomáticas de aminotransferases (hipertransaminasemia) à insuficiência hepática. Os relatos iniciais da concomitância das alterações hepáticas e da DC datam da década de 60, mas, até então, foram descritos de forma ocasional em adultos com DC. A partir da publicação de Hagander et al., em 1977, tenta-se estabelecer associação firme entre a lesão hepática e a DC. Desde então, uma série de artigos tem descrito a DC associada a doenças hepáticas colestáticas, tais como cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e colangite auto-imune, cirrose avançada, doença hepática gordurosa não alcoólica do fígado, entre outras doenças hepáticas.

Estudos de prevalência de hipertransaminasemia, em pacientes com DC, demonstraram evidência bioquímica de lesão hepática em 47% dos adultos (Jacobsen et al., 1990) e até 60% das crianças (Bonamico et al., 1986) quando mantidas em dieta com glúten, mediante análise retrospectiva de largas séries (Tabela 2). Por outro lado, a DC está presente

em, aproximadamente, 10% dos pacientes com hipertransaminasemia crônica de origem desconhecida (Bardella et al., 1999b), o que justifica a realização de triagem diagnóstica para DC pela pesquisa do EMA, que se mostrou, nesses casos, mais sensível e específico do que o anticorpo antigliadina (Sjoberg et al., 1997). De forma similar, outros estudos avaliaram prevalência da DC em pacientes com hipertransaminasemia de origem não explicada e encontraram percentual de alteração de 6% a 9% dos casos (Tabela 3).

Tabela 2 - Prevalência de anormalidades bioquímicas hepáticas em pacientes com DC.

Séries	Pacientes	Alterações da bioquímica hepática (%)	Resposta à dieta (%)
Hagender et al. (1977)	74	29 (39)	19 (100)
Jacobsen et al. (1990)	132	62 (47)	24/32 (75)
Bardella et al. (1995b)	158	67 (42)	60/67 (95)
Novacek et al. (1999)	178	72 (40)	64/72 (89)

Tabela 3 - Prevalência de DC em pacientes com hipertransaminasemia criptogênica.

Séries	Pacientes (N ^a)	Teste sorológico N (%)	Prevalência ^b (biópsia)
Volta et al. (1998a)	55	EMA ^c e AGA ^d 5 (9%)	100%
Lindgren et al. (1994)	327	AGA 9 (6%)	70%
Bardella et al. (1999b)	140	EMA e AGA 13 (9%)	100%

^aN: número de pacientes; ^bPrevalência de um teste positivo; ^cEMA: antiendomísio; ^dAGA: antigliadina

Em pacientes adultos com DC, a hipertransaminasemia, considerada por alguns autores como manifestação extra-intestinal de DC, é achado freqüente e evolui com normalização, na maioria dos casos, após dieta isenta de glúten. Nesses casos as alterações anatomopatológicas são leves e inespecíficas, consistentes com “fígado reacional” ao lado de graus variáveis de esteatose leve, fibrose e inflamação. A ausência de normalização sugere não aderência dietética e/ou coexistência de doença hepática de natureza viral ou auto-imune (Bardella et al.,1995; Volta et al., 1998b).

Os mecanismos patogênicos propostos para explicar a hipertransaminasemia, em pacientes celíacos são: desnutrição de longa data, supercrescimento bacteriano, lesão hepática secundária ao aumento da permeabilidade intestinal com chegada de toxinas ou antígenos ao fígado pela circulação portal, e, de forma análoga, à retocolite ulcerativa, relacionados com a inflamação crônica da mucosa intestinal (Bardella et al., 1995).

Na hipertransaminasemia crônica, relacionada à DC, a resposta terapêutica favorável com normalização das enzimas hepáticas após a instituição da dieta isenta de glúten, sugere, pelo menos, relação entre a DC em atividade e a doença hepática. O mecanismo exato responsável pela hipertransaminasemia presente na DC, ainda é desconhecido. A associação observada, todavia, entre a melhora histológica da mucosa intestinal e a normalização das aminotransferases reforça a hipótese de que o aumento

da permeabilidade intestinal possa ser a causa da alteração hepática (Bardella et al., 1995).

Recentemente, Peláez-Luna et al. (2005) ressaltaram que o envolvimento intestinal não é suficiente para explicar o dano hepático observado na DC. A lesão da mucosa intestinal, o aumento da permeabilidade intestinal e/ou atividade da resposta inflamatória intestinal, não explicam por completo as alterações bioquímicas da DC. Os autores sugerem que outros fatores, exclusivos da DC, tais como toxicidade do glúten e a presença da tTg, um auto-antígeno com propriedades pró-inflamatórias e remodeladoras, atuem também na lesão da mucosa intestinal e respondam, em parte, pela hipertransaminasemia da DC.

A determinação da prevalência da DC em portadores de hepatopatia crônica demonstra associação a várias condições, destacando-se as doenças hepáticas de natureza auto-imune; como cirrose biliar primária, hepatite auto-imune e colangite esclerosante primária. Em 1999, foi descrito um caso associado à colangite auto-imune (Gogos et al., 1999) e dois casos de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C em que, na vigência do tratamento com interferon, desenvolveram DC sintomática (Bardella et al., 1999a).

A cirrose biliar primária é uma das condições hepáticas mais descritas em associação à DC e é alvo de estudos. Em 1978, Logan et al. descreveram, pela primeira vez, uma série de quatro casos de cirrose biliar primária com DC e, desde então, muitos outros casos adicionais têm sido relatados (Olsson et al., 1982; Behr, Barnert, 1986). Os estudos mais

recentes avaliaram a prevalência sorológica de DC em pacientes com cirrose biliar primária e vice-versa. Kingham e Parker (1998), no Reino Unido, utilizaram um registro de pacientes e documentaram a prevalência de 3% de cirrose biliar primária em 143 pacientes com DC, enquanto a prevalência de DC, em 67 pacientes com cirrose biliar primária, foi de 6%. Recomendaram a pesquisa para uma doença após a outra ter sido diagnosticada. Dickey et al. (1997) encontraram resultados similares de 7% (4/57) em pacientes com cirrose biliar primária a partir de uma avaliação inicial em que foi usado o EMA (11%), e, em seguida, obtiveram a confirmação por meio de biópsia duodenal. Em 255 pacientes com doença hepática colestática auto-imune (incluindo 173 com cirrose biliar primária), Volta et al. (2002) registraram EMA positivo em nove dos 255 pacientes (3,5%), nos quais a biópsia duodenal mostrou achados de DC. Diferente dessas publicações, dois estudos não relataram prevalência aumentada de DC em pacientes com cirrose biliar primária: no primeiro estudo, realizado por Volta et al. (1998b) os autores não encontraram positividade sorológica para DC em 62 pacientes com cirrose biliar primária; e, no segundo estudo, Bardella et al. (1997) não observaram casos de DC em 65 pacientes com cirrose biliar primária, e apenas um caso dessa enfermidade em 336 pacientes celíacos.

A colangite esclerosante primária foi descrita por Hay et al. (1988) em associação com DC, em três pacientes com diarreia e esteatorréia. Apenas dois estudos foram publicados em que um número relativamente grande de pacientes foi arrolado para avaliar a relação entre a colangite esclerosante

primária e a DC. No relato de Schrupf et al. (1994), a DC foi observada em aproximadamente 3% dos pacientes com colangite esclerosante primária. Em estudo mais recente, Volta et al. (2002) realizaram uma pesquisa para DC em 61 pacientes com colangite esclerosante primária, e apenas um apresentou EMA positivo.

Estudo de base populacional (4732 pacientes), publicado por Lawson et al., em 2005, permitiu avaliar a associação da doença auto-imune colestática hepática em pessoas com DC e identificar um risco três vezes maior e, até, superior de cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária, quando comparado com a população geral. A associação com cirrose biliar primária, todavia, foi menor do que a descrita em estudos anteriores e os autores consideraram difícil, nesse estudo, justificar o rastreamento de pacientes com DC para essas doenças colestáticas.

A freqüência da DC em pacientes com hepatite auto-imune, além de ter sido avaliada em um número limitado de estudos, é descrita em algumas publicações anteriores à existência de testes para pesquisa sorológica da hepatite C. Ao usar o EMA e a antigliadina, Volta et al. (1998b) avaliaram 157 pacientes com hepatite auto-imune do tipo 1 e 24 pacientes do tipo 2 para DC. Constataram que oito dos 181 pacientes (4%) foram positivos para EMA. Cinco dos oito pacientes tinham achado histológico de DC. A maioria dos casos de DC apresentava-se de forma assintomática, talvez às custas da corticoterapia e admitiu-se que essa possível associação guardava relação com mecanismos imunogenéticos, pois as duas doenças compartilham o mesmo haplótipo HLA-DR3/DQ2. Recentemente, Villalta et

al. (2005) avaliaram 47 pacientes com hepatite auto-imune, 39 do tipo 1 e 8 do tipo 2. O anti-tTg e EMA foram positivos em 3 pacientes (6,4%), nos quais a biópsia intestinal confirmou a existência da DC.

Como citam Duggan e Duggan (2005), a literatura mostra que ainda se discute se a DC pode resultar em doença hepática grave e insuficiência hepática. Em 1994, Lindgren et al. estudaram 327 pacientes consecutivos com doença hepática crônica de diversas etiologias. Todos foram submetidos à pesquisa do anticorpo antigliadina e 19 pacientes foram positivos para este anticorpo. Nove dos 19 pacientes haviam sido diagnosticados com doença hepática criptogênica e dos dez pacientes que se submeteram à biópsia de intestino delgado, em nove (90%) foi confirmada a DC. Os autores concluem que a prevalência de DC em pacientes com doença hepática crônica pode ser de até 1,5%; isto é, 15 vezes mais comum do que se observou, em média, naquela população estudada.

Estudo desenvolvido por autores finlandeses Kaukinen et al., publicado em 2002, mostra resultados sobre quatro pacientes com doença hepática avançada com DC e sem tratamento. A reversão da insuficiência hepática nos pacientes com dieta sem glúten respaldou a pesquisa de DC em pacientes com cirrose avançada e a possibilidade da dieta prevenir a progressão da falência hepática, além de aumentar a possibilidade de causalidade para a DC.

Demir et al. (2005) descrevem, de forma semelhante, a DC em associação com cirrose hepática grave, em cinco crianças. Os autores

sugerem que o diagnóstico precoce e a dieta sem glúten possam ter efeito benéfico no curso da doença hepática e recomendam que o rastreamento sorológico da DC deva ser incluído no diagnóstico diferencial da doença crônica hepática de origem desconhecida.

A associação entre DC e a hiperplasia nodular regenerativa não está bem estabelecida. A primeira descrição na literatura data de 1984 e foi publicada por ocasião do relato dos achados microscópicos, em 14 amostras de tecido hepático, que tinham diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa, entre os quais, um paciente apresentava DC (Weinbren, Mutum, 1984). Em 2001, Riestra et al. descreveram um caso de hipertensão portal cujo diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa foi realizado após a necropsia e, pela primeira vez, chamou-se atenção para uma possível associação. Mais recentemente, dois outros casos foram descritos em pacientes com reatividade para o anticorpo anticardiolipina IgA (Austin et al., 2004).

A hiperplasia nodular regenerativa faz parte do espectro das hipertensões portais, não cirróticas, e é caracterizada por transformação nodular do parênquima, na ausência de septos fibrosos entre os nódulos. Trata-se de condição histopatológica incomum, descrita em muitas doenças sistêmicas, tais como síndrome do anticorpo antifosfolípide, artrite reumatóide e hepatotoxicidade por drogas (Pérez-Ruiz et al., 1991; Cadranet et al., 1996; Arnott, Ghosh, 2000).

A hiperplasia nodular regenerativa hepática foi inicialmente descrita em 1953, por Ranström, sob a denominação de adenomatose hepatocelular

miliar. Posteriormente, em 1959, Steiner descreveu a condição hepática caracterizada por hiperplasia hepatocelular nodular difusa ou regenerativa, na ausência de deposição tecidual fibrosa ao redor dos nódulos com a denominação de HNR, tal como é conhecida atualmente. Estudo realizado por Colina et al. (1989) constatou prevalência de hiperplasia nodular regenerativa de 3,1/100.000 e seu diagnóstico em 0,52% das biópsias hepáticas e em 0,72% das autópsias. Embora seja doença rara, ela é provavelmente mais freqüente do que se suspeita. Achados clínicos associados com a hiperplasia nodular regenerativa são inespecíficos e incluem hipertensão portal e/ou alterações bioquímicas que sugerem colestase anictérica, em razão do aumento preferencial, em determinados casos, das enzimas canaliculares, gama glutamil transpeptidase e fosfatase alcalina (Sebagh et al., 1995). A função hepática encontra-se geralmente preservada. Os pacientes são identificados porque desenvolvem esplenomegalia, hepatomegalia, ascite ou sangramento de varizes, em suma, manifestações de hipertensão portal. Em alguns centros do ocidente, a hiperplasia nodular regenerativa é considerada como causa importante de hipertensão portal não cirrótica, chegando a representar a segunda causa mais freqüente nesse grupo de pacientes (Naber, 1991), o que certamente não é verdadeiro no Brasil, em razão das formas hepatoesplênicas da esquistossomose mansoni.

O diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa é baseado em critérios morfológicos: nódulos de hepatócitos em regeneração de distribuição difusa no parênquima hepático, sem tecido fibrótico ao seu

redor. Importante aspecto a ser considerado é a limitação diagnóstica imposta pela inespecificidade da apresentação clínica e dos exames bioquímicos, referentes ao fígado, fato que reduz significativamente o grau de suspeição clínica. A etiologia e a patogenia da doença permanecem incertas, e relatos na literatura apontam para possível associação com exposição a drogas, incluindo imunossupressores como a azatioprina, corticosteróides e a componentes ambientais tóxicos. Uma das teorias mais aceita acerca da patogênese dessa entidade é a proposta por Wanless et al. (1980), que sugerem a ocorrência de vasculopatia oclusiva de pequenos vasos intra-hepáticos e admitem que a hiperplasia nodular regenerativa provavelmente resulte da regeneração hepática, na tentativa de manter sua capacidade funcional após lesão isquêmica. A vasculite ou obstrução vascular levaria à atrofia do ácino hepático e conseqüente hiperplasia compensatória dos ácinos adjacentes.

Em estudo realizado por Ventura et al. (1999) os autores detectaram a prevalência de doenças auto-imunes em pacientes celíacos, maior do que nos controles, e o risco da presença de outra doença auto-imune, mais elevado quanto maior a idade do paciente no momento do diagnóstico, o que sugere a correlação com o tempo de exposição ao glúten. Dessa forma, por mecanismos desconhecidos, os pacientes celíacos, sem diagnóstico e sem tratamento em longo prazo, estariam predispostos à auto-imunidade em outros órgãos. Nessa situação a instalação da dieta, teoricamente, teria efeito benéfico na fase de pré-instalação da desordem. Dois estudos mais recentes, no entanto, refutaram a hipótese de Ventura et al. (1999). Nessas

publicações os autores demonstram que a maioria das doenças auto-imunes não evolui para a cura após dieta isenta de glúten e que o diagnóstico da DC não protege o desenvolvimento de doenças auto-imunes associadas (Sategna-Guidetti et al., 2001; Viljamaa et al., 2005).

A partir da realização da pesquisa do EMA no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), em 1997, chamou atenção a constância com que pacientes em investigação de achados clínicos relacionados à doença hepática, apresentavam DC associada. Naquela ocasião também foi iniciada, de forma indireta, a pesquisa do anti-reticulina R1, primeiro auto-anticorpo descrito na DC (Seah et al., 1971a). Foi a partir da eventual detecção do anti-reticulina, na rotina de auto-anticorpos, e da posterior confirmação do EMA que passou a se diagnosticar DC em pacientes com alterações de aminotransferases de causa desconhecida.

O estudo em questão foi idealizado a partir da suspeita clínica de DC em pacientes cujo diagnóstico foi estabelecido a partir da investigação de manifestações primordialmente hepáticas. Foi também baseado nas seguintes indagações: 1) Em quais doenças hepáticas justifica-se o rastreamento sorológico da DC; 2) Até que ponto existe uma associação real ou a DC é apenas um achado incidental?; e, 3) Qual o impacto da dieta, isenta de glúten, na história natural dessas doenças? As respostas a essas questões permitirão a melhor caracterização dos pacientes com duas enfermidades distintas ou das situações especiais em que a doença hepática pode vir acompanhada de DC.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Diante de tais questões, os objetivos do presente estudo são:

- 1 - Caracterizar formas efetivas de triagem de DC em portadores de hepatopatia crônica.
- 2 - Caracterizar e estudar, do ponto de vista clínico, laboratorial e histopatológico, os pacientes cujo diagnóstico de DC foi realizado durante a investigação de doença hepática.
- 3 - Pesquisar a frequência da reatividade do EMA em pacientes com hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e hiperplasia nodular regenerativa.
- 4 - Avaliar o comportamento da doença hepática na vigência de dieta sem glúten.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Critérios de Inclusão

De acordo com os objetivos propostos, o estudo envolveu cinco grupos de potenciais portadores de DC com doença hepática, com base nos seguintes critérios:

Grupo 1 - Pacientes que, ao serem submetidos à rotina de pesquisa de auto-anticorpos hepáticos no laboratório de provas funcionais do aparelho digestivo do serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Laboratório de Investigação Médica (Laboratório de Imunopatologia da Esquistossomose / Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical), apresentaram padrões sugestivos dos auto-anticorpos presentes na DC à imunofluorescência indireta (IFI), isto é, detecção do anticorpo anti-reticulina em cortes de rim de rata (Seah et al., 1973) ou identificação do padrão de fibras em matriz extracelular de fibroblastos humanos durante a pesquisa do anticorpo antiactina (Cançado, 2003). Esses pacientes deveriam ter comprovação posterior da reatividade do anticorpo antiendomísio IgA, em

cortes de cordão umbilical, exceto naqueles com deficiência dessa imunoglobulina.

Grupo 2 - Hepatopatas crônicos que apresentaram manifestação de DC (diarréia crônica em associação ou não com má absorção, anemia ferropriva inexplicada, doença óssea avançada na ausência de quadro hepático colestático, associação com doenças de natureza auto-imune e hipertransaminasemia criptogênica). Esses pacientes foram provenientes dos ambulatórios dos Serviços de Gastroenterologia Clínica e Transplante e Cirurgia do Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Grupo 3 - Pacientes com alterações da mucosa duodenal compatíveis com DC em exame endoscópico realizado para a investigação ou seguimento de hipertensão portal. Tais pacientes foram drenados dos ambulatórios dos Serviços de Gastroenterologia Clínica e Transplante e Cirurgia do Fígado do Hospital das Clínicas da FMUSP. (Figura 1)

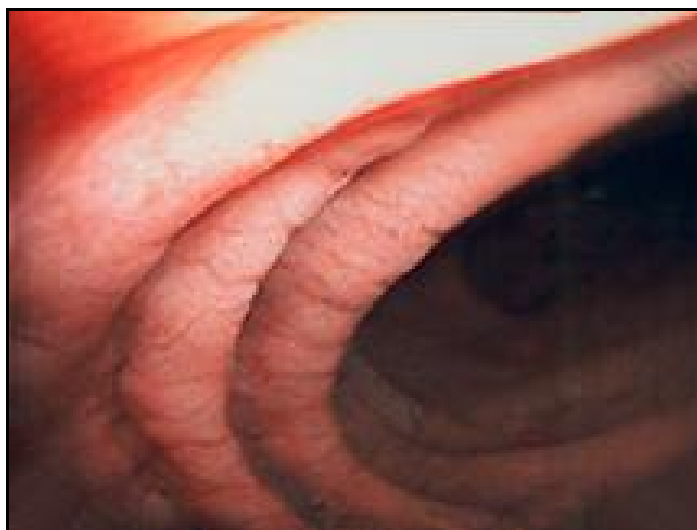


Figura 1 – Aspecto endoscópico sugestivo de doença celíaca.

Grupo 4 - Pacientes com diagnóstico de hepatite auto-imune, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária que foram submetidos à pesquisa do EMA, por se tratar de doenças de natureza auto-imune, descritas na literatura, em associação com a DC. Esses pacientes eram provenientes dos ambulatórios do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP e do ambulatório de hepatologia pediátrica do Instituto da Criança da FMUSP. A pesquisa do EMA foi realizada durante a investigação da doença hepática de base ou em soros estocados desde a época do diagnóstico das referidas enfermidades. Nessa situação a pesquisa foi realizada com o consentimento por escrito obtido após esclarecimento para uso do soro em pesquisas futuras. A exigência do soro inicial ou logo no início do tratamento para determinação da reatividade do EMA justificou-se por receio de que o tratamento imunossupressor pudesse contribuir para a negatificação de anticorpos (Couto, 2003). Os portadores de hepatite auto-imune preenchem os critérios internacionais para o

diagnóstico provável ou definitivo da referida patologia (Alvarez et al., 1999). Os pacientes com cirrose biliar primária apresentavam quadro clínico, bioquímico ou histológico de colestase e anticorpo antimitocôndria positivo. Nos pacientes com colangite esclerosante primária, o diagnóstico foi baseado em achados colangiográficos de estenose e de irregularidades dos ductos biliares intra e extra-hepáticos ou em biópsia hepática exibindo lesões fibróticas periductulares com padrão de “casca de cebola” em portadores ou não de doença inflamatória intestinal.

Grupo 5 - Portadores de hipertensão portal não cirrótica, principalmente hiperplasia nodular regenerativa, foram investigados pela freqüência com que essa doença foi observada em nosso grupo, em associação com a DC (Cançado et al., 2006). Esses pacientes foram provenientes de todos os ambulatórios do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP e a partir do levantamento dos casos diagnosticados pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da FMUSP, no período de janeiro de 1996 a janeiro de 2006. A pesquisa do EMA foi realizada a partir de soros iniciais estocados, com consentimento, por escrito, obtidos após ter sido esclarecido aos pacientes que o destino era para uso futuro em pesquisas; por ocasião da pesquisa de auto-anticorpos hepáticos, durante a investigação diagnóstica desses casos, ou mediante convocação dos referidos pacientes.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com EMA positivo na ausência de acometimento hepático clínico, laboratorial e/ou histopatológico. Também foram excluídos pacientes em que o diagnóstico de doença celíaca foi feito durante a investigação de sintomas relacionados a ela e, durante a investigação, foram demonstradas alterações de enzimas hepáticas. De acordo com o descrito na introdução, é alta a frequência de hipertransaminasemia em pacientes com DC. Também não foram incluídos indivíduos com diagnóstico prévio de DC.

3.2 Métodos

3.2.1 Critérios diagnósticos da doença celíaca

Os pacientes com EMA positivo e com reatividade em fibras da matriz de fibroblastos ou anti-reticulina IgG na presença de deficiência de IgA foram submetidos à endoscopia digestiva alta para obtenção de fragmento de mucosa intestinal e estabelecimento do diagnóstico de DC com base em achados histológicos preconizados na classificação de Marsh modificada por Oberhuber et al. (1999). Também foi valorizada a resposta clínica após a instituição da dieta sem glúten como critério diagnóstico, assim como a

melhora histológica evidenciada em biópsia intestinal de controle, na vigência de dieta, nos doentes sem manifestação clínica.

3.2.2 Caracterização e avaliação dos pacientes

Os pacientes com doença hepática com marcadores sorológicos de DC foram caracterizados do ponto de vista clínico, laboratorial e histopatológico.

Avaliação clínica: idade do diagnóstico da doença hepática, sexo, doença hepática, quadro clínico hepático inicial e motivo do diagnóstico, quadro clínico intestinal, presença de anemia ferropriva e doenças associadas, sobretudo as de natureza auto-imune.

Avaliação laboratorial: enzimas hepáticas: aspartato (AST) e alanina (ALT) aminotransferases séricas, gama glutamil transpeptidase (γ GT) e fosfatase alcalina (FA); perfil de função hepática: proteínas totais e albumina, tempo de protrombina e bilirrubinas totais e frações; hemoglobina, ferritina, auto-anticorpos hepáticos.

Avaliação histopatológica: biópsias de duodeno e hepática quando indicadas. Os critérios anatomopatológicos utilizados para diagnóstico de DC estão na Tabela 1.

3.2.3 Seguimento e evolução dos pacientes

Os pacientes foram caracterizados a partir do início da dieta sem glúten, quanto à sua aderência e resposta com base nos mesmos critérios previamente mencionados e a obtenção de tais informações condicionada a disponibilidade das mesmas, pois determinados dados só foram obtidos de forma retrospectiva.

A avaliação do paciente e as informações acima foram obtidas por meio de dados de prontuários e sempre que possível mediante entrevista direta e consulta da rede de terminais de exames do HC- FMUSP.

Evolução da doença hepática: avaliaram-se normalização das enzimas hepáticas, melhora do perfil bioquímico hepático e da função hepática de acordo com a classificação de Child-Pugh (Tabela 4), da histologia hepática e da progressão da doença hepática (aparecimento de varizes de esôfago, descompensação da doença hepática com aparecimento de ascite ou controle da mesma).

Tabela 4 – Avaliação da função hepática segundo classificação de Child-Pugh (Pugh et al., 1973)

Parâmetro	Pontos		
	1	2	3
Bilirrubinas (mg/dL)	≤ 2	2-3	>3
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	< 1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascite	não	leve	moderada
Encefalopatia	não	estádios 1 e 2	estádios 3 e 4

Interpretação: Grau A: 5 a 6 pontos; Grau B: 7 a 9 pontos; Grau C: ≥10 pontos

Evolução da doença celíaca: avaliação da melhora clínica (resolução da diarreia e sintomas gastrointestinais associados, ganho de peso), correção da anemia e das alterações histológicas do intestino delgado e negatização do EMA.

3.2.4 Técnica de pesquisa do antiendomísio (EMA)

O EMA IgA foi detectado por imunofluorescência indireta em cortes de 2µm de cordão umbilical, não fixados. Cerca de 100µL da diluição 1/5 de soro com PBS/Tween 80 (0,2%) foram colocados sobre os cortes de cordão umbilical e incubados por 30 minutos. Os cortes foram lavados duas vezes em PBS, cinco minutos cada lavagem. Posteriormente as lâminas foram incubadas com conjugado anti-IgA humana marcado com fluoresceína, em diluição feita com PBS, em títulos definidos em testes prévios para cada lote

do conjugado. Foi considerado positivo o soro com reatividade a partir de 1/10, com o padrão de fluorescência específico ao longo da membrana das fibras musculares das arteríolas e vênulas (Ladinser et al., 1994). Soros positivos foram titulados até a diluição 1/1280. A leitura para definir a positividade e a titulação do EMA foi feita em microscópio de imunofluorescência da marca Olympus ou Zeiss, com o aumento de 400x.

3.2.5 Pesquisa do anticorpo anti-reticulina

A detecção desse anticorpo foi feita de forma incidental durante a pesquisa dos auto-anticorpos hepáticos. Faz parte da rotina na investigação de alterações de enzimas hepáticas, a pesquisa do anticorpo antimúsculo liso, do antimicrosoma de fígado e rim tipo 1, do anticitosol tipo 1 e do antimitocôndria em cortes de tecidos (rim, fígado e estômago de rata). O conjugado utilizado para revelar a positividade desses auto-anticorpos é polivalente, isto é, contém antiimunoglobulinas IgG, IgA e IgM. A identificação de padrão que lembrasse o anti-reticulina, reatividade ao redor das células dos túbulos renais, justificou a determinação do anticorpo antiendomísio IgA em cortes de cordão umbilical (Figura 2).

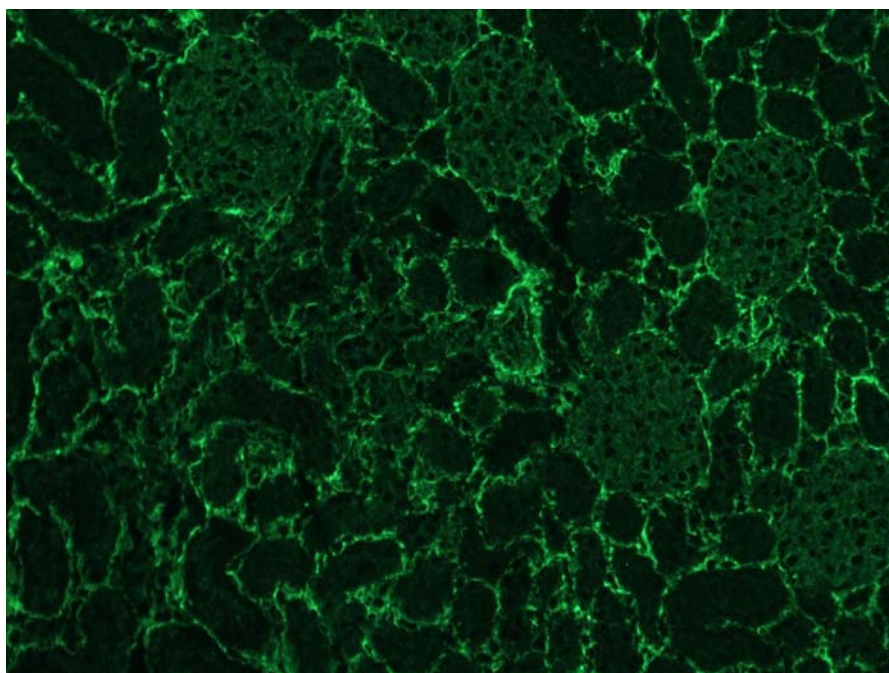


Figura 2 – Anti-reticulina IgA em cortes de rim de rato, marcado com fluoresceína. (Cançado, 2003)

3.2.6 Pesquisa do anticorpo “antimatriz” extracelular

A pesquisa dos anticorpos de classes IgA e IgG contra componentes da matriz extracelular na doença celíaca, aqui denominados anticorpos antimatriz extracelular, foi inicialmente determinada a partir de soros de pacientes que foram submetidos à pesquisa do anticorpo antiactina. Posteriormente foi padronizada a técnica a partir de soros de portadores de doença celíaca (Cançado, 2003). A reatividade desse padrão, a confirmação de forma sistemática do anti-reticulina e do EMA em cortes de tecidos murinos e em cortes de cordão umbilical respectivamente e a confirmação histológica de DC na maioria dos casos com reatividade antimatriz extra-

celular permitiram-nos definir esse padrão como marcador de doença celíaca (Figura 3).

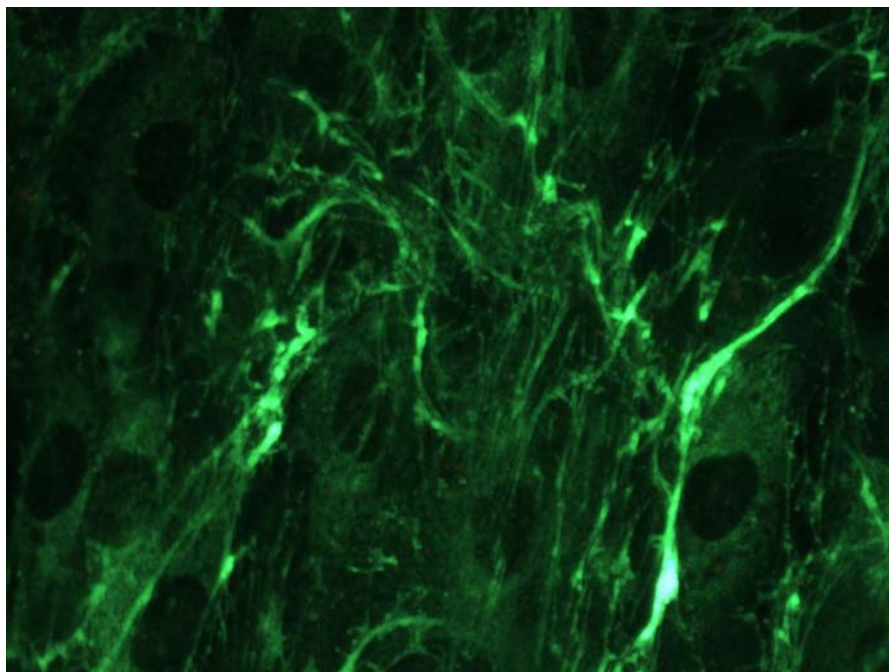


Figura 3 – Anti-MEC em cultura de fibroblastos humanos marcados com fluoresceína. (Cançado, 2003)

3.2.7 Avaliação histológica do duodeno

Os fragmentos do intestino delgado foram obtidos pela biópsia do duodeno, em sua grande maioria da segunda porção, por via endoscópica. O material foi fixado em formalina tamponada para posterior estudo histológico e corado com hematoxilina-eosina e classificado com base nos critérios de Marsh modificados por Oberhuber et al. (1999). Foram realizadas revisões de lâminas por um único patologista com experiência no diagnóstico de DC para permitir padronização dos aspectos histológicos.

3.2.8 Peculiaridades da casuística

É importante salientar que a rotina de auto-anticorpos hepáticos do laboratório de provas funcionais do aparelho digestivo do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HC-FMUSP atende à solicitação de exames de pacientes do SUS de várias regiões do Brasil, bem como oriundos de clínica privada e convênios. Inúmeros desses pacientes não são acompanhados nos ambulatórios do HC-FMUSP e, dessa forma, em alguns casos, o acompanhamento foi mantido pelo médico e serviço de origem, o que é verdadeiro também para alguns casos provenientes dos ambulatórios do HC-FMUSP. Portanto, essa casuística teve origem em diversos centros e a disponibilidade do acompanhamento clínico esteve condicionada à aceitação pelo paciente e concordância do serviço médico de origem. A partir de 1998, realizou-se uma média de 1465 exames de auto-anticorpos hepáticos por ano.

Todos os pacientes incluídos foram esclarecidos sobre o estudo em questão, e, a partir do momento em que foram convocados, concordaram em participar do estudo.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes com marcadores sorológicos de doença celíaca

Foram identificados 43 pacientes com anticorpos relacionados à DC. Nesse grupo de pacientes, um caso apresentava EMA IgA negativo em associação com deficiência de IgA, cujo diagnóstico foi sugerido pela detecção do anticorpo antimatriz extracelular em fibroblastos. Todos os demais pacientes apresentavam EMA positivo com títulos que variaram de 1/40 a $\geq 1/1280$. A casuística acima foi oriunda dos seguintes grupos (Tabela - 5):

Tabela 5 – Origem dos pacientes com marcadores sorológicos de doença celíaca.

População	Triagem diagnóstica	N ^a (%)	EMA ^b +	Sexo feminino	Anti-MEC ^c +
GRUPO 1	Rotina de IFI ^d	31 (72,3)	30	20	1♂
GRUPO 2	Hepatopatia com diarreia	6 (13,9)	6	5	–
GRUPO 3	Endoscopia	3 (6,9)	3	2	–
GRUPO 4	HAI ^e , CBP ^f , CEP ^g	1 (2,3)	1	1	–
GRUPO 5	HPNC ^h	2 (4,6)	2	1	–
Total		43 (100)	42	29	1

^aN: número total de pacientes; ^bEMA: antiendomísio; ^cAnti-MEC: anti-matriz extracelular; ^dIFI: imunofluorescência indireta; ^eHAI: hepatite auto-imune; ^fCBP: cirrose biliar primária; ^gCEP: colangite esclerosante primária; ^hHPNC: hipertensão portal não cirrótica;

4.2 Diagnóstico histológico de doença celíaca

A confirmação da DC foi obtida em 37 de 40 pacientes que se submeteram a biópsia intestinal (92,5%). Em três pacientes a biópsia não apresentava critérios de DC e nos demais foi observada destruição dos vilos (estádio 3). Nos três casos restantes, a relação entre a positividade dos anticorpos e a doença do intestino delgado não foi possível ser estabelecida por não ter sido realizada ou analisada a biópsia intestinal. Em um paciente com clínica de DC não foi possível obter a informação se a biópsia foi realizada ou não. Em outro caso, o procedimento não foi realizado por falta de colaboração da paciente em se submeter ao exame endoscópico. A paciente, contudo, iniciou dieta sem glúten e apresentou melhora substancial no quadro clínico intestinal. Finalmente, uma paciente com sinais de comprometimento importante da função hepática, não foi localizada nem pelo endereço nem telefone anotados no registro do HC-FMUSP para que fosse convocada para investigação. Não foi possível ter acesso às informações do prontuário dessa paciente para avaliar a evolução clínica e presença de manifestações da DC.

Os dados de confirmação histológica e presença de manifestações clínicas de DC estão sumariados na Tabela 6.

Tabela 6 - Confirmação histológica e presença de manifestações clínicas de doença celíaca (DC).

Parâmetro	Grupos					Total
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	
Número de pacientes	31	6	3	1	2	43
Confirmação histológica	27	6	3	–	1	37
Sem confirmação histológica	1	–	–	1	1	3
Sem biópsia	3	–	–	–	–	3
Clínica de DC presente	13	6	3	–	–	22
Clínica de DC ausente	16	–	–	1	2	19
Clínica de DC ignorada	2	–	–	–	–	2

4.3 Características da população estudada

4.3.1 Faixa etária

A idade dos pacientes em que foi diagnosticada a doença hepática variou de 2 a 68 anos, com mediana de 35 anos. As faixas etárias em que foi observado maior acometimento da doença foram de 21 a 30 anos e de 31 a 40 anos. Oito pacientes tiveram o diagnóstico da doença hepática com idade inferior a 20 anos. (Gráfico 1)

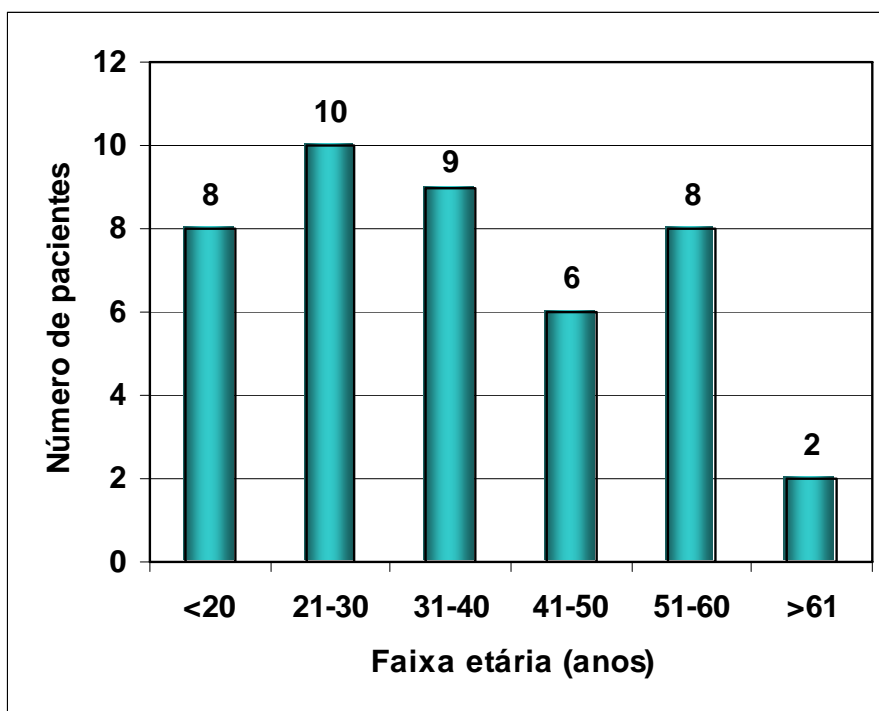


Gráfico 1 – Diagnóstico de doença celíaca de acordo com a faixa etária.

4.3.2 Sexo

A distribuição dos pacientes por sexo revelou maior prevalência de acometimento no sexo feminino. Dos 43 pacientes foram identificadas 29 (67%) mulheres e 14 (33%) homens (Gráfico 2), na relação de 2,23 :1. Dos 37 pacientes em que foi feita a confirmação histológica da DC, 24 (65%) eram do sexo feminino e 13 (35%) do sexo masculino.

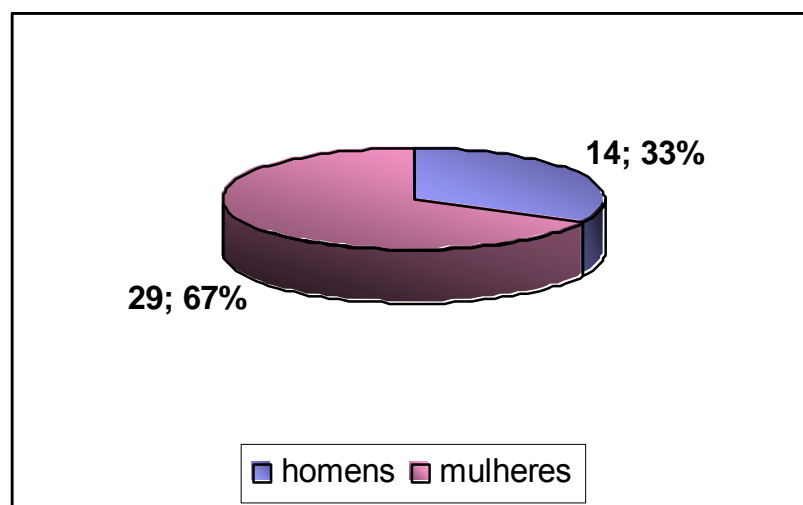


Gráfico 2 – Distribuição de pacientes analisados em função do sexo.

4.3.3 Cor (Raça)

A positividade dos anticorpos para DC foi mais prevalente na raça branca: 38 pacientes (88%). Foi diagnosticada em quatro mulatos e um negro (Gráfico 3). Em cinco pacientes da raça branca e em uma paciente mulata, na qual desconhecia-se a presença de manifestações clínicas da DC, não foi possível obter confirmação histológica. Nessa casuística não foi identificado paciente da raça amarela. Dos 37 pacientes que tiveram confirmação da DC, 32 destes eram brancos (87%).

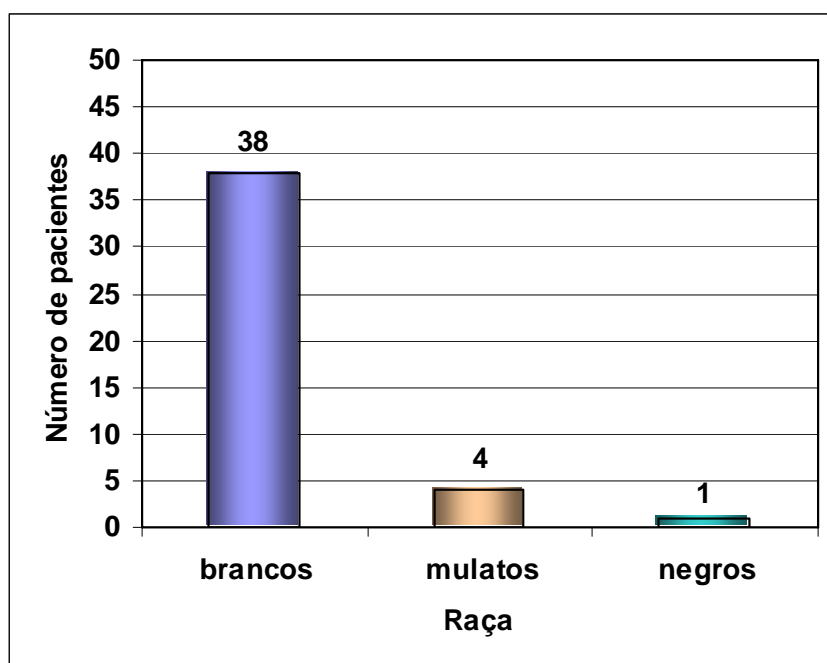


Gráfico 3 - Prevalência da doença celíaca de acordo com a raça dos pacientes avaliados.

4.3.4 Origem e seguimento dos pacientes

Conforme salientado na Introdução, a pesquisa do EMA, na rotina do laboratório de provas funcionais do Serviço de Gastroenterologia Clínica da FMUSP foi introduzida em 1997. O tempo de seguimento dos pacientes arrolados no estudo variou de um mês até nove anos, levando-se em consideração a época em que a dieta para DC teve início. O início da caracterização da hepatopatia e a identificação dos marcadores de DC foram documentados quase simultaneamente em cerca de 10 pacientes; entretanto, existe caso em que o diagnóstico da doença hepática foi realizado 16 anos antes do diagnóstico de DC.

Os pacientes foram oriundos, sobretudo, dos ambulatórios do HC-FMUSP, da rede de atendimento do Serviço Único de Saúde (SUS) e convênios médicos, e, em especial, dos ambulatórios relacionados ao acompanhamento de doenças hepáticas do Serviço de Gastroenterologia Clínica, dos serviços de cirurgia hepática e da hepatologia pediátrica do Instituto da Criança da FMUSP, e de ambulatórios de outros serviços do HC-FMUSP (Clínica Médica e Reumatologia). Seis pacientes foram provenientes de serviços externos e três deles foram observados no local de origem. Não ocorreu acompanhamento adequado nos dez anos de estudo em dez pacientes, e dois foram transplantados em serviços fora do HC-FMUSP. Um dos pacientes evoluiu para óbito. Além desse óbito, foram registrados mais sete (Tabela 7).

Tabela 7 - Origem dos pacientes e acompanhamento clínico.

Origem dos pacientes	N ^b (%)	Perda de acompanhamento	Óbito
Ambulatórios de hepatologia do HC ^a	19 (44)	4	3
FMUSP			
Ambulatórios de Clínica Médica e Reumatologia do HC-FMUSP	3 (7)	2 ^c	–
Serviço de transplante e cirurgia do fígado	9 (21)	1	3
Instituto da Criança – FMUSP	6 (14)	1	2
Serviços externos	6 (14)	2	–
Total	43	10	8

^aHC: Hospital das Clínicas; ^bN: número de pacientes; ^cUm caso não localizado.

4.4 Doença celíaca e manifestações hepáticas

A DC foi observada em associação com patologias hepáticas de etiologias diversas, sendo as mais freqüentes: hipertransaminasemia criptogênica, hepatite auto-imune, hiperplasia nodular regenerativa, hepatopatia pelo vírus C e cirrose biliar primária antimitocôndria negativo (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição dos doentes com marcadores sorológicos para DC segundo a doença hepática de base e o sexo.

Doença hepática	N¹ (Nº de pacientes do sexo feminino)
Hipertransaminasemia criptogênica (não biopsiados)	5 (3)
Hepatite auto-imune	6 (5)
Hiperplasia nodular regenerativa	6 (5)
Hepatite crônica/cirrose pelo VHC ²	5 (3)
Cirrose biliar primária (antimitocôndria negativo)	3 (3)
Fígado reacional	3 (3)
Cirrose hepática pelo VHB ³	2 (1)
Cirrose hepática alcoólica	3 (0)
Hipertensão portal não cirrótica	2 (0)
Cirrose biliar primária (antimitocôndria positivo)	1 (1)
Insuficiência hepática criptogênica	1 (1)
Hepatite aguda criptogênica	1 (1)
Hepatite crônica criptogênica	2 (2)
Vasculite granulomatosa	1 (1)
Trombose de veia porta	1 (0)
Cirrose hepática de padrão biliar	1 (0)
Total	43/29

¹N: número total de pacientes; ²VHC: vírus da hepatite C; ³VHB: vírus da hepatite B;

4.4.1 Hipertransaminasemia criptogênica

Todos os casos foram oriundos da rotina de imunofluorescência. Os pacientes com hipertransaminasemia criptogênica foram avaliados quanto ao consumo de drogas hepatotóxicas e ingestão de bebidas alcoólicas, e apresentavam marcadores sorológicos negativos para os vírus da hepatite B e C. Foram realizadas dosagens dos níveis séricos de ceruloplasmina, cobre, alfa-1 antitripsina e pesquisa de auto-anticorpos hepáticos para afastar doenças hepáticas específicas. O título de EMA foi superior a 1/320 em todos os casos.

A confirmação histológica da DC e a negatização do EMA não foi documentada em um paciente, que melhorou clinicamente após introdução da dieta e o acompanhamento clínico foi perdido. A adesão à dieta foi referida por todos os pacientes.

Os níveis de AST foram normais em apenas um dos pacientes (mas a ALT era alterada) e a documentação de alteração de fosfatase alcalina foi vista em um caso, e da γ GT em outro caso.

Doenças da tireóide foram observadas em três dos cinco pacientes e apenas um possuía auto-anticorpos tireoidianos negativos (Tabela 9).

Tabela 9 - Título do EMA, características laboratoriais, clínicas e histológicas e evolução dos pacientes com hipertransaminasemia criptogênica.

Paciente	CTP	EJS	LTM	MPP	MRASZ
Sexo	M	M	F	F	F
Idade	35	26	57	39	44
Título do EMA	1/640	1/320	1/640	≥1/1280	1/640
ALT (xVN^a)	1,57	1,34	1,70	1,21	1,22
Biópsia	3A	3C ^b	3A	3A	não realizada
Diarréia	não	não	sim	não	sim
Anemia	não	não	não	sim	sim
Tempo para normalizar enzimas	11 m	6 sem	6 m	4 m	6 m
Tempo de acompanhamento	7 a	5a 2m	6 a	3a 6m	2a 8m
Melhora da DC	histológica	histológica	clínica	histológica e anemia	clínica e anemia
Doença associada	não	não	tiroidite de Hashimoto	doença de Graves	hipotireoidismo

^axVN: número de vezes o limite superior de normalidade; ^bBiópsia revisada (classif. de Oberhuber, 1999); Abreviaturas: M: masculino; F: feminino; a: anos; m: meses; sem: semanas.

4.4.2 Hepatite auto-imune

Todos os seis pacientes apresentavam biópsia hepática compatível com hepatite auto-imune e título de antiendomísio ≥1/160. Exceto a paciente

oriunda da pesquisa sistemática do EMA, na qual não se confirmou histologicamente a DC, os demais pacientes eram provenientes da rotina de pesquisa de auto-anticorpos em doenças hepáticas por imunofluorescência indireta. A pesquisa do anticorpo antígeno solúvel hepático foi possível em alguns pacientes de forma retrospectiva e foi positiva em todos os três que a realizaram. Dos seis pacientes, quatro abriram o quadro clínico com hepatite aguda.

Nos pacientes com biópsia de DC, não foi possível avaliar resposta à dieta sem glúten em dois casos (HCC e MSM). Esses dois pacientes eram provenientes do Instituto da Criança da FMUSP e, na ausência de atrofia total dos vilos nas biópsias intestinais iniciais, não tiveram o diagnóstico de DC considerado definitivo. As biópsias duodenais foram repetidas e foi documentada melhora em um caso, que apresentava, após um ano, apenas hiperplasia de criptas, ao passo que na outra paciente houve evolução para atrofia importante das vilosidades.

Foi realizado tratamento imunossupressor em todos os casos. Quatro pacientes evoluíram com normalização de enzimas hepáticas e dois evoluíram para insuficiência hepática com indicação de transplante hepático. O primeiro caso (JAVT), sem histologia de DC, foi submetido a transplante fora do Hospital das Clínicas da FMUSP e apresentou queda e negatificação dos títulos de EMA, mesmo antes da realização do procedimento cirúrgico, ao passo que o segundo caso (MSM), que usava irregularmente as medicações e não iniciou dieta para DC, evoluiu com piora do padrão histológico intestinal, manteve títulos de EMA elevados e faleceu em outro

serviço por meningite. A introdução da dieta para DC foi realizada de forma simultânea com imunossupressão na paciente AMCG. A paciente MAAO, que iniciou investigação por hipertransaminasemia, submeteu-se à dieta para DC sem normalização de enzimas e foi submetida à biópsia hepática que foi sugestiva de HAI. Houve normalização dos valores das aminotransferases na vigência de imunossupressão e várias recidivas após tentativas de suspensão de terapia imunossupressora, a despeito de rigoroso controle dietético, verificado pelas inúmeras pesquisas negativas de EMA. A paciente MCD iniciou dieta na vigência de imunossupressão, quando já havia ocorrido normalização das enzimas hepáticas. Esses casos evoluíram de forma estável. No paciente HCC também ocorreu normalização das aminotransferases, no entanto, em função da perda de seguimento, não se sabe se o quadro evoluiu de forma estável. Foi o único paciente em que foi documentada outra doença associada, glomerulonefrite difusa aguda quando tinha 11 anos de idade. Nas Tabelas 10, 11 e 12 estão resumidos as principais informações sobre os pacientes com marcadores de DC e portadores de hepatite auto-imune

Tabela 10 – Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC em portadores de hepatite auto-imune, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.

Caso (idade, sexo)	Forma de seleção	Título do EMA^a	Diarréia/ anemia	Histologia intestinal
AMCG (34, F)	rotina de IF ^b	1/320	não / sim	3C
HCC (14,M)	rotina de IF	≥1/1280	não / não	3A*
JAVT (16, F)	pesquisa do EMA	1/640	não / não	não compatível*
MAAO (44, F)	rotina de IF	1/160	sim / não	3C
MCD (11, F)	rotina de IF	1/640	não / não	3C*
MSM (6, F)	rotina de IF	≥1/1280	sim / sim	3B*

^aEMA: anticorpo antiendomísio; ^bIF: imunofluorescência; *biópsia intestinal revisada; Abreviaturas: M - masculino; F - feminino

Tabela 11 - Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras manifestações sistêmicas em portadores de hepatite auto-imune.

Caso (idade, sexo)	Manifestações iniciais relativas à hepatopatia	Diagnóstico histológico da hepatopatia	Manifestações extra-hepáticas e extra-intestinais
AMCG (34, F)	hepatite aguda; AML ^a 1/80; anti-SLA+	hepatite crônica com necrose confluente	ausentes
HCC (14, M)	hepatite aguda; FAN ^b 1/640 anti-SLA ^c np	cirrose hepática com atividade intensa peri-portal	glomerulonefrite difusa aguda
JAVT (16, F)	hemorragia digestiva alta; AML \geq 1/320 anti-SLA np	cirrose hepática com intensa atividade peri-portal	ausentes
MAAO (44, F)	hipertransaminasemia; anti-SLA+	hepatite crônica com moderada atividade peri-portal	distúrbio bipolar; dislipidemia
MCD (11, F)	hepatite aguda, AML \geq 1/320 FAN 1/160 anti-SLA+	hepatite crônica com intensa atividade peri-portal	ausentes
MSM (6, F)	Hepatite AML \geq 1/320 anti-SLA np	cirrose hepática com intensa atividade peri-portal	ausentes

^aAML: anticorpo antimúsculo liso; ^bFAN: Fator antinúcleo; ^canti-SLA: anticorpos antígeno solúvel hepático; Abreviaturas: + positivo; np - não pesquisado

Tabela 12 - Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após a instituição da dieta e tratamento específica da hepatite auto-imune.

Caso (idade, sexo)	Tratamento da hepatopatia	Adesão à dieta (negativação do EMA^a)	Evolução da hepatopatia	Evolução da DC
AMCG (34, F)	prednisona e azatioprina	sim (1/20)	remissão bioquímica e histológica	melhora clínica e histológica
HCC (14, M)	prednisona e azatioprina	irregular (1/20)	interrompeu o seguimento	melhora histológica sem dieta
JAVT (16, F)	prednisona e azatioprina	não (sim)	transplante hepático	biópsia não compatível
MAAO (44, F)	prednisona e azatioprina	sim (sim)	remissão bioquímica e histológica	melhora clínica e histológica
MCD (11, F)	prednisona e azatioprina	sim (sim)	remissão bioquímica e histológica	melhora histológica
MSM (6, F)	prednisona e azatioprina	não (não)	tratamento irregular; óbito por meningite	não chegou a fazer a dieta

^aEMA: antiendomísio; Abreviaturas: M - masculino; F - feminino

4.4.3 Hipertensão Portal Não Cirrótica

Seis pacientes com HNR foram analisados em conjunto com dois pacientes que apresentavam hipertensão portal não cirrótica e, em pelo menos sete deles, a investigação inicial dos auto-anticorpos decorreu de achados de hepatopatia crônica com hipertensão portal. Anemia ferropriva foi observada em cinco casos e diarreia em quatro, sendo esta o determinante da investigação de DC em três pacientes. O EMA não se correlacionou com achados histológicos de DC em uma paciente (AV) que teve o anticorpo realizado pela associação com hiperplasia nodular regenerativa. Essa paciente, com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, apresentava positividade para anticardiolipina IgG e IgM e hipertensão pulmonar. Entre os pacientes com DC, digno de nota, foi a constatação de alterações pulmonares exuberantes em três casos secundárias à hipertensão portal, todos em lista de transplante, dois por síndrome hepatopulmonar e um por provável forma híbrida hipertensão portopulmonar/síndrome hepatopulmonar. O diagnóstico de hiperplasia nodular regenerativa juntamente com bloqueio de efluxo venoso crônico foi realizado em um doente com insuficiência cardíaca congestiva secundária à miocardiopatia isquêmica que apresentava diarreia crônica e anemia ferropriva, em associação com alteração persistente de enzimas hepáticas (ALT, AST, γ GT e FA), com achados ultrassonográficos de hepatopatia crônica e, por essa razão, submetido à biópsia hepática. Evoluiu com persistência do quadro clínico, a despeito de dieta sem glúten, mas com

apenas discreta melhora do padrão histológico em biópsia de duodeno e persistência de reatividade do EMA. Foi tentada corticoterapia pela possibilidade de DC refratária, sem sucesso. Evoluiu para óbito por insuficiência cardíaca congestiva e não apresentava evidência de hipertensão portal por endoscopia digestiva, mas havia esplenomegalia à necrópsia. Os dados referentes aos casos com hipertensão portal não cirrótica com marcadores de DC estão sumariados nas Tabelas 13, 14 e 15.

Tabela 13 - Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de doença celíaca em portadores de hipertensão portal não cirrótica, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de doença celíaca.

Caso (idade,sexo)	Forma de seleção	Título do EMA^a	Diarréia/ anemia	Histologia intestinal
AV (19, F)	HPNC ^b	1/80	não / sim	não confirmada
KRC (24, F)	Rotina de IFI ^c	≥1/1280	não / sim	3C
LF (68, M)	Diarréia	≥1/1280	sim / sim	3C
MAFN (24, F)	Diarréia	≥1/1280	sim / sim	3C
RMBF (38, F)	Diarréia	≥1/1280	sim / sim	3C
SCR (51, F)	Rotina de IFI	≥1/1280	não / sim	3C
MF (27, M)	Rotina de IFI	≥1/1280	não / não	3C
RLRS (2, M)	HPNC	1/40	não / não	3A

^aEMA: antiendomísio; ^bHPNC: investigação de hipertensão portal não cirrótica; ^cIFI: imunofluorescência indireta; *biópsia revisada (classificação de Oberhuber et al., 1999)

Tabela 14 - Manifestações clínicas, alterações laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras manifestações sistêmicas em portadores hipertensão portal não cirrótica.

Caso (idade, sexo)	Manifestações iniciais relativas à hepatopatia	Diagnóstico histológico da hepatopatia	Manifestações extra-hepáticas e extra-intestinais
AV (19, F)	hepatoesplenomegalia	HNR ^a , adenoma hepático	lúpus, anticardiolipina IgG+ e IgM+ e hipertensão pulmonar
KRC (24, F)	hepatoesplenomegalia	HNR	síndrome hepatopulmonar, tuberculose peritoneal
LF (68, M)	alteração de enzimas hepáticas e diarreia	HNR	miocardiopatia isquêmica, angiodisplasia do cólon
MAFN (24, F)	HDA ^b / HP ^c	HNR	anticardiolipina IgA+
RMBF (38, F)	HDA / HP	HNR	distúrbio bipolar, anticardiolipina IgA+
SCR (51, F)	hipertransaminase-mia e pancitopenia	HNR	síndrome hepatopulmonar, artrite reumatóide
MF (27, M)	dispepsia / HP	HNR? ^d	síndrome portopulmonar e hepatopulmonar; anticardiolipina IgA+
RLRS (2, M)	HDA / HP	esclerose hepatoportal	ausência

^aHNR: hiperplasia nodular regenerativa; ^bHDA: hemorragia digestiva alta; ^cHP: hipertensão portal; ^dHNR?: diagnóstico sugestivo, porém amostra reduzida para afirmar diagnóstico.

Tabela 15 - Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após instituição da dieta nos portadores de hipertensão portal não cirrótica.

Caso (idade, sexo)	Tratamento da hepatopatia	Adesão à dieta/negativação do EMA	Evolução da hepatopatia	Evolução da DC
AV (19, F)	não	não introduzida / não	óbito antes do tratamento	óbito antes do tratamento
KRC (24, F)	não	irregular / sim e não	lista de transplante	melhora da anemia
LF (68, M)	não	sim ^a / não	alteração de enzimas hepáticas	sem melhora
MAFN (24, F)	não	sim / sim	normalização de enzimas	melhora da anemia, diarreia e histologia
RMBF (38, F)	não	irregular / não	alterações de enzimas hepáticas	melhora da diarreia
SCR (51, F)	não	sim ^a / não	normalização de enzimas hepáticas; lista de transplante	melhora da anemia, melhora da hipoxemia
MF (27, M)	não	irregular / não	lista de transplante, ascite	melhora da dispepsia
RLRS (2, M)	não	irregular / sim	estável	sem melhora histológica

^a. informação do paciente (EMA sempre positivo)

4.4.4 Hepatite pelo vírus C

A associação de VHC e DC foi observada em cinco pacientes, três casos com hepatite crônica e dois com cirrose hepática. Todos os casos foram oriundos da rotina de imunofluorescência. A correlação entre DC e doença intestinal não foi confirmada em uma paciente (CCR) porque não tivemos acesso à biópsia intestinal, embora apresentasse clínica de diarreia e má absorção. Os pacientes cirróticos não compareceram mais ao serviço e, na tentativa de reconvocá-los, obteve-se a informação de óbito. Nos dois pacientes com hepatite crônica pelo VHC acompanhados no HC-FMUSP, a despeito da dieta isenta de glúten, melhora histológica intestinal e negatização do EMA, as enzimas hepáticas persistiram alteradas. O outro caso (RCG) possui diagnóstico recente de DC e só foi possível avaliar a melhora da diarreia. (Tabelas 16, 17 e 18)

Tabela 16 – Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC em portadores de hepatite C, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.

Caso (idade, sexo)	Forma de seleção	Título do EMA	Diarreia/ anemia	Histologia intestinal^b
ACS (43, M)	rotina de IFI ^a	1/640	sim / não	3C
CCR (29, F)	rotina de IFI	1/320	sim / sim	dado não disponível
RCG (28, M)	rotina de IFI	≥1/1280	sim / não	3C*
LJSA (51, F)	rotina de IFI	≥1/1280	não / sim	3A
VACLG (36,F)	rotina de IFI	≥1/1280	sim / não	3C

^aIFI: imunofluorescência indireta; EMA: anticorpo antiendomísio; *Biópsia revisada (classificação de Oberhuber et al,1999)

Tabela 17 - Manifestações clínicas, alterações laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras manifestações sistêmicas em portadores de hepatite C.

Caso (idade, sexo)	Manifestações iniciais relativas a hepatopatia	Diagnóstico histológico da hepatopatia	Manifestações extra-hepáticas e extra-intestinais
ACS (43, M)	hipertransamina- semia	hepatite crônica	ausência
CCR (29, F)	plaquetopenia	hepatite crônica	ausência
RCG (28, M)	hipertransamina- semia	hepatite crônica	ausência
LJSA (51, F)	adinamia	cirrose	ausência
VACLG (36, F)	assintomática	cirrose	FAN ^a 1/160 pontilhado; crioglobulinemia

^aFAN: fator antinúcleo

Tabela 18 - Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após instituição da dieta e tratamento específico da hepatite C.

Caso (idade, sexo)	Tratamento (IFN+RBV)^a	Reatividade do EMA	Evolução da hepatopatia	Evolução da DC
CS (43, M)	não indicado	negativação	enzimas alteradas	melhora clínica e histológica
CCR (29, F)	dado não disponível	dado não disponível	dado não disponível	dado não disponível
RCG (28, M)	não indicado	sem controles	diagnóstico faz 3 meses	melhora clínica
LJSA (51, F)	sem resposta	dado não disponível	hepatocarcinoma e óbito	melhora da anemia
VACLG (36, F)	sem resposta	dado não disponível	transplante e óbito	melhora da diarreia

^a(IFN +RBV): interferon + ribavirina

4.4.5 Doenças colestáticas auto-imunes

A DC foi identificada em quatro pacientes do sexo feminino com colestase, em três com CBP antimitocôndria negativo com reatividade para o anticorpo antinúcleo, padrão *nuclear dots*, e uma paciente com CBP antimitocôndria positivo. Exceto a paciente LABA, todas as demais apresentavam quadro clínico inicial de prurido em associação com alterações de enzimas hepáticas canaliculares. Diarréia esteve presente em todos os casos, mas apenas RMAD apresentava clínica de má absorção. Duas pacientes foram diagnosticadas em estágio III e IV, uma tendo sido submetida a transplante hepático em razão de insuficiência hepática (MLAT), a despeito da adesão à dieta. Na fase inicial do transplante, o glúten foi reintroduzido na dieta, por decisão pessoal da paciente, com ausência de diarréia e recuperação completa da mucosa intestinal. Todavia, ao longo da redução da imunossupressão apresentou dor abdominal e diarréia com atrofia dos vilos à biópsia, embora o EMA nunca tenha se positivado. A paciente ALBC apresentou melhora clínica e histológica da DC, contudo, houve elevação dos níveis de enzimas hepáticas. A paciente RMAD apresentou melhora clínica e histológica da DC, melhora do perfil bioquímico hepático com dieta regular em associação ao uso de ácido ursodeoxicólico. Entretanto, quando essa medicação foi retirada, observou-se elevação dos níveis enzimáticos notadamente das enzimas canaliculares. A paciente LABA, que inicialmente havia apresentado melhora histológica e clínica da DC, evoluiu com piora do perfil colestático após transgressão dietética, com

piora do padrão histológico intestinal. Todas as pacientes estavam em uso de ácido ursodesoxicólico, exceto a paciente transplantada que também o utilizou antes do procedimento cirúrgico. As informações referentes aos pacientes com colestase de etiologia auto-imune constam nas Tabelas 19, 20 e 21.

Tabela 19 – Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC em portadores de doença colestática auto-imune, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.

Caso (idade, sexo)	Forma de seleção	Título do EMA^a	Diarréia/ anemia	Histologia intestinal
ALBC (53, F)	endoscopia	≥1/1280	sim / não	3C*
MLAT (38, F)	rotina de IFI ^b	≥1/1280	sim / sim	3C*
RMAD (54, F)	rotina de IFI	1/320	sim / sim	3B
LABA (34, F)	diarréia	1/160	sim / não	3C*

^aEMA: antiendomísio; ^b IFI: imunofluorescência indireta; *Biópsia revisada (Classif. de Oberhuber et al., 1999)

Tabela 20 – Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras enfermidades sistêmicas em portadores de doenças coleostáticas auto-imunes.

Caso (idade, sexo)	Manifestações iniciais relativas à hepatopatia	Diagnóstico histológico da hepatopatia	Manifestações extra-intestinais e extra-hepáticas
ALBC (53, F)	FAN ^a -nuclear dots prurido, coleostase bioquímica	estádio IV	não
MLAT (38, F)	FAN-nuclear dots prurido, icterícia e coleostase bioquímica	estádio III	não
RMAD (54, F)	FAN-nuclear dots prurido, coleostase bioquímica	doença hepatobiliar amostra pequena	hipotireoidismo, antiperoxidase positiva
LABA (34, F)	antimitocôndria + (anti-M2) ^b coleostase bioquímica	estádio II (intenso infiltrado portal com agressão de ductos biliares)	não

^aFAN:fator anti-núcleo; ^banti-M2(Imunoblotting): reatividade para subunidade E2 do complexo piruvato desidrogenase

Tabela 21 - Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após instituição da dieta e tratamento específico da doença coleostática auto-imune.

Caso (idade, sexo)	Tratamento da hepatopatia	Adesão à dieta/negativação do EMA^a	Evolução da hepatopatia	Evolução da DC
ALBC (53, F)	AUDC ^b	regular / negativação do EMA	piora das enzimas	melhora clínica e histológica
MLAT (38, F)	AUDC transplante hepático	regular/negativação do EMA	transplantada com enzimas normais	recidiva da DC após transplante
RMAD (54, F)	AUDC	regular/negativação do EMA	melhora das enzimas	melhora clínica e histológica
LABA (34, F)	AUDC (irregular)	irregular / negativação do EMA ¹	piora das enzimas	piora histológica recente

^a EMA: anticorpo antiendométrio; ^bAUDC: ácido ursodesoxicólico.

4.4.6 Doença hepática alcoólica

Três pacientes do sexo masculino com doença hepática alcoólica em fase avançada, com ascite foram selecionados para pesquisa de DC. A confirmação histológica de DC foi realizada em todos os casos e a presença de anemia foi universal, embora deva se ressaltar que ACL e CL tinham história prévia de hemorragia digestiva alta. CL apresentava manifestação clínica de diarreia e ACL flatulência excessiva. Os pacientes que foram diagnosticados em fase avançada de doença hepática (Child-Pugh C) evoluíram para óbito com menos de três meses de acompanhamento e nesse período de avaliação, a adesão à dieta, ainda que questionável, não demonstrou qualquer benefício na evolução da hepatopatia. O paciente GFA teve diagnóstico concomitante de carcinoma hepatocelular. ACL (Child-Pugh A) teve estabilização da doença hepática e desaparecimento da ascite ao final de três anos com abstinência completa do álcool. Refere dieta isenta de glúten, embora mantenha sempre títulos elevados do EMA. Na biópsia duodenal de controle evoluiu de atrofia total para atrofia subtotal. Está com doença hepática compensada. (Tabelas 22, 23 e 24)

Tabela 22 – Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC em portadores de doença hepática alcoólica, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.

Caso (idade, sexo)	Forma de seleção	Título do EMA^a	Diarréia/ anemia	Histologia intestinal
ACL (27, M)	rotina de IFI ^b	1/320	não / sim	3C*
CL (60, M)	endoscopia	≥1/1280	sim / sim	3A*
GFA (52, M)	rotina de IFI	≥1/1280	não / sim	3B*

^aEMA:antiendomísio, ^bIFI: imunofluorescência indireta; *Biópsia revisada (Classif. de Oberhuber et al.,1999)

Tabela 23 – Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras enfermidades sistêmicas em portadores de doença hepática alcoólica.

Caso (idade, sexo)	Manifestações iniciais relativas à hepatopatia	Diagnóstico histológico da hepatopatia	Manifestações extra-hepáticas e extra-intestinais
ACL (27, M)	ascite, Child-Pugh A6	cirrose	ausência
CL (60, M)	ascite, Child-Pugh C12	biópsia não realizada	ausência
GFA (52, M)	ascite, Child-Pugh C11	cirrose carcinoma hepatocelular	ausência

Tabela 24 - Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após instituição da dieta e tratamento específico da doença hepática alcoólica.

Caso (idade, sexo)	Tratamento da doença hepática	Evolução da hepatopatia	Adesão à dieta/ Negativação do EMA	Evolução da DC
ACL (27, M)	abstenção ao álcool	desapareci- mento da ascite; Child A5	irregular/ não	discreta melhora histológica
CL (60, M)	abstenção ao álcool	óbito em 3 meses	óbito em 3 meses	óbito em 3 meses
GFA (52, M)	abstenção ao álcool	hepatocarcino ma; óbito em 2 meses	óbito em 2 meses	óbito em 2 meses

4.4.7 Cirrose hepática pelo vírus B

A doença celíaca foi evidenciada em dois pacientes com cirrose hepática associada ao vírus B. O primeiro caso refere-se a paciente do sexo masculino (ES) com edema de membros inferiores e ascite, acompanhados de diarreia. Foi detectada sorologia positiva para o vírus B com replicação ativa (AgHBs e AgHBe positivos). Chegou a ser incluído em lista de transplante hepático em razão da insuficiência hepática, mas com a introdução de lamivudina e retirada do glúten da dieta, apresentou melhora

progressiva. Evoluiu com resposta bioquímica e viral (negativação do AgHBe), resolução da anemia e da diarreia, além de ganho de peso e melhora da histologia intestinal. Foi retirado da lista de transplante hepático e permaneceu estável por três anos, em uso de lamivudina quando voltou a cursar com insuficiência hepática, por reativação do vírus B provavelmente após resistência ao análogo do nucleosídeo, evoluindo para óbito. O segundo caso é de doente do sexo feminino (SC), que iniciou investigação médica por ser casada com portador do vírus da hepatite B. No decorrer de cinco anos de acompanhamento, evoluiu com progressão da doença hepática, e há 12 meses iniciou tenofovir por cirrose hepática com atividade intensa, com resposta bioquímica. Em endoscopia, realizada para acompanhamento de hipertensão portal, foi caracterizada mucosa com padrão compatível com DC e biópsia duodenal característica de DC. Iniciou dieta com melhora de sintomas gastrointestinais inespecíficos. (Tabelas 25, 26 e 27)

Tabela 25 – Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC em portadores do vírus da hepatite B, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.

Caso (idade, sexo)	Forma de seleção	Título do EMA^a	Diarreia/ anemia	Histologia intestinal
ES (58, M)	rotina de IFI ^b	≥1/1280	sim / sim	3C*
SC (42,F)	endoscopia	≥1/1280	não / não	3C

^aEMA:antiendomisio; ^bIFI: imunofluorescência indireta; *Biópsia revisada (classif. de Oberhuber et al., 1999)

Tabela 26 – Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras enfermidades sistêmicas em portadores de hepatite pelo vírus B.

Caso (idade, sexo)	Manifestações iniciais relativas à hepatopatia	Diagnóstico histológico da hepatopatia	Manifestações extra-hepáticas e extra-intestinais
ES (58, M)	ascite, edema de membros inferiores, Child-Pugh B8	biópsia não realizada	não
SC (42, F)	Investigação familiar de vírus B, Child-Pugh A6	cirrose	hipertensão arterial

Tabela 27 - Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática após instituição da dieta e tratamento específico do vírus B.

Caso (idade, sexo)	Tratamento da doença hepática	Evolução da hepatopatia	Adesão à dieta/negativação do EMA^a	Evolução da DC
ES (58, M)	lamivudina	regressão da ascite; negativação do AgHBe, Child-Pugh A5 → reativação do VHB e óbito após 3 anos	sim / negativação do EMA	melhora clínica e histológica
SC (42, F)	tenofovir	início da dieta faz 3 meses	início da dieta faz 3 meses	início da dieta faz 3 meses

^aEMA: anticorpo antiendomisio

4.4.8 Fígado reacional

Fígado reacional foi o substrato anatomopatológico em três pacientes que se apresentaram com hipertransaminasemia em diferentes contextos clínicos. A paciente ACAS, negra, apresentou hipertransaminasemia de até nove vezes o valor normal, com INR de 3,09 e bilirrubinas totais e albumina sérica dentro da faixa normal. Internada no HC-FMUSP com hepatite aguda anictérica, foi submetida à biópsia hepática que mostrou fígado reacional e esteatose hepática grau II. Foi identificada a partir da rotina de imunofluorescência indireta e o EMA foi positivo com título de 1/640. A DC foi mediante biópsia duodenal. A doente não retornou para acompanhamento clínico por motivo de mudança para outro estado e o prontuário não foi localizado. Os dados de apresentação clínica da DC são desconhecidos, e a evolução laboratorial, obtida pelo sistema informatizado do hospital, demonstrou queda importante das enzimas hepáticas ao final de dois meses (hipertransaminasemia de até duas vezes o limite superior da normalidade), quando coletou exames pela última vez.

A paciente AJ apresentou hipertransaminasemia de até três vezes o valor normal com achados tomográficos de hepatopatia crônica e hipertensão portal, com ausência de varizes de esôfago. A biópsia hepática inicial, com fragmento hepático limitado, demonstrou mínima fibrose centrolobular, esteatose leve macrogoticular, tumefação hepatocitária moderada e focos esparsos de necrose lobular. Após dois anos, repetiu a biópsia hepática com achado de fígado reacional. Recentemente foi

demonstrado aparecimento de varizes de esôfago. Apresentou EMA, com padrão atípico, e antimatriz de fibroblastos com título $\geq 1/1280$, anticorpo antitransglutaminase IgA positivo, sendo confirmada DC histologicamente.

CPBS procurou avaliação médica com história prévia de alteração de enzimas hepáticas há aproximadamente 10 anos. Havia sido realizada biópsia há nove anos, cuja revisão mostrou fígado com padrão intensamente reacional, com indução citoplasmática e regeneração irregular das traves hepatocitárias (HNR?) Apresentava hipertransaminasemia de até duas vezes. Referia história de diarreia de repetição e má digestão. Após normalização das enzimas hepáticas, voltou a apresentar discreta elevação no último controle. Até o momento, não foi evidenciada hipertensão portal em exames complementares.

As principais características dos pacientes com fígado reacional com DC encontram-se nas Tabelas 28, 29 e 30.

Tabela 28 – Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC com fígado reacional, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.

Caso (idade, sexo)	Forma de seleção	Título do EMA^a	Diarreia/ anemia	Histologia Intestinal^c
ACAS (22, F)	rotina de IFI ^b	1/640	dado não disponível / sim	3C
AJ (52, F)	diarreia	$\geq 1/1280$	sim / sim	3B ^c
CPBS (61, F)	rotina de IFI	$\geq 1/1280$	sim / sim	3B

^aEMA: anticorpo antiendomísio; ^bIFI: imunofluorescência indireta; ^cBiópsia revisada (Classif. de Oberhuber et al., 1999)

Tabela 29 – Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais da doença hepática e outras enfermidades sistêmicas em pacientes com fígado reacional.

Caso (idade, sexo)	Manifestações iniciais relativas à hepatopatia	Diagnóstico histológico da hepatopatia	Manifestações extra-hepáticas e extra-intestinais
ACAS (22, F)	alterações de enzimas	fígado reacional	dado não disponível
AJ (52, F)	alterações de enzimas	fígado reacional	hipotireoidismo autoimune, HAS ^b , DM ^c
CPBS (61, F)	alterações de enzimas	fígado reacional, HNR? ^a	ausentes

^aHNR?: sugestivo de hiperplasia nodular regenerativa; ^bHAS: hipertensão arterial sistêmica; ^cDM: diabetes mellitus

Tabela 30 - Evolução sorológica e clínica da DC e evolução da doença hepática nos pacientes com fígado reacional após instituição da dieta.

Caso (idade, sexo)	Tratamento da doença hepática	Evolução da hepatopatia	Adesão à dieta/ Negativação do EMA^a	Evolução da DC
ACAS (22, F)	dieta sem glúten	melhora bioquímica	perda de acompanhamento	sem biópsia controle
AJ (52, F)	dieta sem glúten	normalização bioquímica	não / difícil avaliação (padrão)	-
CPBS (61, F)	dieta sem glúten	discretas alterações de enzimas	sim / negativação	sem biópsia controle

^aEMA: anticorpo antiendomísio

4.4.9 Miscelânea

Outras doenças hepáticas foram diagnosticadas em associação com a DC nessa casuística e serão apresentadas de forma isolada. Isso se deve ao número pouco representativo de casos com o mesmo substrato anatomopatológico. Os dados relevantes serão apresentados em tabelas. (Tabelas 31, 32 e 33)

Caso 1: DCC, 5 anos, masculino, branco, cursou com aumento do volume abdominal e febre com diagnóstico ultrassonográfico de hepatoesplenomegalia. Os níveis de AST e ALT eram normais e havia discreta alteração de fosfatase alcalina. Submeteu-se a colangiografia retrógrada endoscópica que foi normal. Foram diagnosticadas síndrome de anticorpo antifosfolípide, tireoidite de Hashimoto, hipertensão arterial, glomerulonefrite membranoproliferativa, e hipertensão pulmonar. A pesquisa de auto-anticorpos hepáticos sugeriu DC, pela reatividade do anti-reticulina, que não foi confirmada pelo exame histológico da mucosa duodenal. Apresentou uma série de complicações hemorrágicas após traumas e biópsias renal e intestinal. Aos sete anos de idade, teve hemorragia digestiva alta secundária a múltiplas erosões gástricas acompanhada de choque hipovolêmico e acidente vascular cerebral isquêmico com evolução para óbito. A autópsia demonstrou cirrose hepática de padrão biliar.

Caso 2: MAMS, 34 anos, feminina, mulata. Essa paciente não foi localizada, assim como seu prontuário no HC-FMUSP. Os dados disponíveis foram obtidos do sistema de consulta informatizado do HC-FMUSP. Em janeiro de 2003 foram observadas alterações de enzimas hepáticas com elevação de AST de até 5 vezes o valor normal, com hiperbilirrubinemia total de 23,6 mg/dL às custas de bilirrubina direta com INR de 2,75. Os exames revelaram plaquetopenia com níveis de hemoglobina normais. Foram solicitados auto-anticorpos hepáticos, que resultaram negativos, mas, a partir da reatividade do anti-reticulina, o EMA foi realizado, com título de 1/640. Não foram registrados outros exames e consultas nesse hospital desde fevereiro de 2003.

Caso 3: MHF, 39 anos, feminina, branca, exibiu hipertransaminasemia de até sete vezes no puerpério tardio em associação com artralgia e rigidez articular. Realizou biópsia hepática em outro serviço, com diagnóstico histológico de hepatite aguda, confirmado em revisão no Serviço de Anatomia Patológica do HC-FMUSP, sem que nenhuma etiologia fosse identificada. Não apresentava anemia ou diarreia. A suspeita de DC foi sugerida pela reatividade do anti-reticulina e do EMA, e foi confirmada pela biópsia duodenal. Evoluiu com queda lenta dos níveis de enzimas hepáticas e a normalização só ocorreu após um ano e seis meses do início da dieta sem glúten, após negatização do EMA. Não realizou, ainda, controle histológico.

Caso 4: CMCS, 41anos, feminina, branca, procurou avaliação médica com história de manchas na pele com achado de hipertransaminasemia de até três vezes, às custas de ALT, com as demais enzimas normais. Referia antecedentes de tireoidite de Hashimoto, diarreia crônica e distensão gástrica. Durante a investigação diagnóstica, que excluiu as causas conhecidas de doença hepática, houve suspeita de DC pela reatividade do anti-reticulina pela imunofluorescência indireta, com EMA positivo e confirmação histológica posterior. Foi submetida à biópsia hepática que mostrou hepatite crônica com discreta atividade inflamatória, sem fibrose. Iniciou dieta sem glúten com melhora do quadro clínico intestinal e da histologia intestinal em biópsia controle. Relata adesão à dieta, mas persiste com discretas alterações de ALT, a despeito de biópsia hepática controle ter laudo de exame histológico normal. Esta paciente manteve acompanhamento no serviço de origem.

Caso 5: GLS, 22 anos, feminina, branca, encaminhada para investigação pelo Serviço de Reumatologia com diagnóstico de vasculite granulomatosa detectada em biópsia hepática. Dor abdominal e anemia foram os sintomas iniciais associados a achado de nódulos em baço e fígado, em exame tomográfico do abdome superior. Foi submetida à laparoscopia de urgência por piora da dor abdominal, quando foi realizada esplenectomia em virtude de achados sugestivos de necrose isquêmica com infecção associada. Evoluiu com trombose de veia porta dois meses após a esplenectomia. Apresentava discretas alterações de enzimas hepáticas, as custas da gama

glutamil transpeptidase. A reatividade do anti-reticulina e do EMA com título de 1/160 conduziram à realização do exame histológico intestinal, quando houve confirmação do diagnóstico de DC. Nunca apresentou manifestações intestinais de DC. Iniciou dieta sem glúten, houve melhora da anemia e negatificação do EMA, porém persistiram as alterações da gama glutamil transpeptidase. Não possui controle histológico do delgado e interrompeu o acompanhamento clínico no HC-FMUSP. Foi, ainda, diagnosticada sarcoidose cutânea.

Caso 6: APFGC, 30 anos, feminina, branca, foi encaminhada para avaliação no Serviço de Transplante e Cirurgia do Fígado com história de hepatopatia crônica e ascite em exame tomográfico do abdome solicitado para investigação de diarreia crônica com clínica de má absorção. Apresentava discretas alterações de enzimas hepáticas, sobretudo da gama glutamil transpeptidase em associação com albumina sérica de 3,2 g/dL, INR de 1,8 e bilirrubinas totais normais. Realizou exame ultrassonográfico do abdome com achados de hepatopatia crônica e trombose de veia porta. Não foram reportadas varizes de esôfago, ao exame endoscópico. Foram afastadas causas mais comuns de doenças hepáticas, se bem que não tenha sido realizada biópsia hepática até o presente momento. O EMA foi positivo e a DC foi confirmada histologicamente. Evoluiu com resolução da ascite com introdução de diurético e início de dieta sem glúten e melhora da diarreia. Não tem controle histológico por ter diagnóstico recente.

Caso 7: MRS, 3 anos, masculino, branco, evoluiu com hemorragia digestiva alta, quando foram identificadas varizes de esôfago, provavelmente secundárias a trombose de veia porta visibilizada em exame ultrassonográfico de abdome, que revelou, ainda, esplenomegalia. Não foram detectadas alterações de enzimas hepáticas. Apresentava, concomitantemente, diarreia crônica com clínica de má absorção e anemia. Por ocasião da investigação diagnóstica foi sugerida DC pelo padrão de matriz extracelular em fibroblastos quando da pesquisa do anticorpo antiactina IgG. Apresentava EMA negativo em razão da deficiência de IgA. DC foi confirmada histologicamente. Não realizou biópsia hepática em razão da normalidade da bioquímica hepática. Ao longo da evolução, foi diagnosticado tireoidite de Hashimoto e positividade do anticorpo anticardiolipina IgG e IgM. Evoluiu com resolução da diarreia e anemia e melhora histológica. Não ocorreram outros episódios de hemorragia digestiva.

Tabela 31 - Forma de seleção dos pacientes com marcadores sorológicos de DC com diferentes doenças hepáticas, reatividade do EMA, manifestações clínicas e diagnóstico histológico de DC.

Caso (idade, sexo)	Diagnóstico da hepatopatia	Forma de seleção	Título do EMA^a	Histologia intestinal
DCC (5, M)	cirrose de padrão biliar	rotina de IFI ^b	1/640	sem DC*
MAMS (24, F)	insuficiência hepática	rotina de IFI	1/640	sem biópsia
MHF (39, F)	hepatite aguda	rotina de IFI	1/160	3C
CMCS (41, F)	hepatite crônica criptogênica	rotina de IFI	≥1/1280	3B
GLS (22, F)	vasculite granulomatosa (sarcoidose?)	rotina de IFI	1/160	3B*
APFG (30, F)	hepatopatia crônica e TVP ^c	diarréia	≥1/1280	3B
MRS (3, M)	TVP	rotina de IFI	negativo (deficiência de IgA)	3C*

^aEMA: anticorpo antiendométrio; ^bIFI: imunofluorescência indireta; ^cTVP: trombose de veia porta; *: biópsia revisada (Classif. de Oberhuber et al., 1999)

Tabela 32 - Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas iniciais de diferentes doenças hepáticas e de outras enfermidades sistêmicas em pacientes com fígado reacional.

Caso (idade, sexo)	Diarréia/ Anemia	Manifestações iniciais relativas à hepatopatia	Diagnóstico histológico da hepatopatia	Manifestações extra-hepáticas e extra- intestinais
DCC (5, M)	não / não	espleno- megalia	cirrose de padrão biliar	tireoidite de Hashimoto, hipertensão arterial sistêmica, síndrome antifosfolípide
MAMS (24, F)	dado não disponível / não	dado não disponível	dado não disponível	dado não disponível
MHF (39, F)	não / não	hipertransami- nasemia	hepatite aguda	ausência
CMCS (41, F)	sim / sim	hipertransami- nasemia	hepatite crônica	tireoidite de Hashimoto
GLS (22, F)	não / sim	dor abdominal	vasculite granulomatosa	sarcoidose cutânea
APFG (30, F)	sim / sim	ascite	não realizou	hipotireoidismo tireoidite auto- imune
MRS (3, M)	sim / sim	HDA ^b	não realizou	anticardiolipina IgG e IgM positivos

^bHDA:hemorragia digestiva alta; TVP: trombose de veia porta

Tabela 33 - Evolução sorológica e clínica da DC e de diferentes doenças hepáticas após instituição da dieta.

Caso (idade, sexo)	Tratamento da hepatopatia	Evolução da hepatopatia	Adesão à dieta/ negativação do EMA^a	Evolução da DC
DCC (5,M)	sem tratamento específico	óbito	não fez tratamento	não fez tratamento
MAMS (24, F)	dado não disponível	fado não disponível	dado não disponível	dado não disponível
MHF (39, F)	sem tratamento específico	normalização de enzimas	regular / sim	sem biópsia controle de delgado
CMCS (41, F)	sem tratamento específico	sem normalização de enzimas, melhora histológica	sim / dado não disponível	melhora clínica e histológica
GLS (22, F)	não realizado	γ GT alterada	sim / sim	melhora da anemia
APFG (30, F)	sem tratamento específico	desaparecimento da ascite	sim / dado não disponível	melhora clínica
MRS (3, M)	sem tratamento específico	estável	sim / deficiência de IgA	melhora clínica e histológica

^aEMA: anticorpo antiendomísio

4.5 Pesquisa da reatividade do antiendomísio em grupos específicos de hepatopatias

4.5.1 Hepatite auto-imune

A pesquisa do EMA foi realizada em soros iniciais (pré-tratamento) de 118 pacientes com diagnóstico de hepatite auto-imune (84 do tipo 1, 13 do tipo 2 e 21 HAI sem marcador), com idade variando de 2 a 67 anos e mediana de 36 anos. Cento e quatro (88%) eram do sexo feminino. Apenas um caso com hepatite auto-imune tipo 1 apresentou reatividade para o EMA, sem confirmação histológica (Tabela 10).

4.5.2 Cirrose biliar primária

A pesquisa do EMA foi realizada em soros iniciais (pré-tratamento) e ao longo do tratamento de 55 pacientes (48 mulheres) com diagnóstico de cirrose biliar primária na faixa etária de 31 a 73 anos e mediana de idade de 59 anos. Nenhum caso apresentou reatividade para o EMA.

4.5.3 Colangite esclerosante primária

A pesquisa do EMA foi realizada em soros iniciais (pré-tratamento) de 16 pacientes, 12 do sexo masculino (75%), com diagnóstico de colangite esclerosante primária, com idade variando de 13 a 51 anos e mediana de 34 anos. Em 10 pacientes (62,5%) o diagnóstico de colangite esclerosante foi

realizado em concomitância com doença inflamatória intestinal. Não foi observada reatividade para o EMA em nenhum paciente.

4.5.4 Hipertensão portal não cirrótica

A partir do levantamento dos casos de hipertensão portal não cirrótica diagnosticados pelo Serviço de Anatomia Patológica do HC-FMUSP ou atendidos pela Disciplina de Gastroenterologia Clínica da FMUSP, no período compreendido entre janeiro de 1996 e janeiro de 2006, foram identificados 46 casos, e quatro deles já pertenciam à casuística mencionada anteriormente e, por essa razão, foram excluídos. A pesquisa do EMA foi realizada em 17 casos e dois soros foram positivos para o EMA (11,8%). Em 25 casos a pesquisa do EMA não pôde ser realizada pelos seguintes motivos: nove casos evoluíram para óbito; um era doador de órgãos; um paciente recusou-se a participar do estudo; 12 casos não foram localizados e quatro não foram convocados por residirem fora da cidade de São Paulo.

O banco de dados dos pacientes, com informações mais detalhadas, está no anexo A.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A DC tem sido descrita em associação com diversas doenças hepáticas e o reconhecimento dessa condição, freqüentemente, é possível pela reatividade de testes sorológicos, especialmente do EMA, pois o anti-tTG e o antigliadina fornecem resultados falso-positivos em hepatopatias crônicas. Acrescente-se ao exposto anteriormente, o fato dos pacientes serem assintomáticos ou oligossintomáticos, do ponto de vista intestinal, é mais um agravante para dificultar a abordagem diagnóstica nesses doentes. Nessa série de pacientes com marcadores sorológicos de DC, seis pacientes foram diagnosticados em decorrência de diarréia e três em razão de alterações da mucosa duodenal compatíveis com DC, ao passo que 30 foram triados a partir da rotina de imunofluorescência indireta de pesquisa dos auto-anticorpos hepáticos. A identificação do anticorpo anti-reticulina de forma incidental, justificou a realização do EMA, e, dessa forma, uma série de pacientes que tinham sido submetidos a pesquisa de auto-anticorpos hepáticos por ocasião de investigação de uma enfermidade hepática tiveram suspeita de DC a partir deste momento. De forma semelhante, procedeu-se diante da identificação do padrão do anticorpo antimatriz extracelular em fibroblastos em um paciente com deficiência de IgA. Na verdade, a pesquisa do anticorpo antiactina em fibroblastos humanos não faz parte da rotina do Laboratório de Provas Funcionais do Aparelho Digestivo e, por essa razão, teve pouca expressão na triagem de soros com o padrão antimatriz

extracelular, pois, quando presente, existe correspondência com o EMA. Os demais pacientes foram oriundos do exame endoscópico sugestivo de DC, da pesquisa sistemática de DC em portadores de hipertensão portal não cirrótica, especialmente de hiperplasia nodular regenerativa, e em pacientes com hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária pelo interesse em estabelecer paralelismo com pesquisas anteriores publicadas na literatura que buscaram identificar a freqüência de DC em pacientes portadores de doenças hepáticas auto-ímmunes. Nesse sentido, a identificação de um paciente com EMA, em 189 portadores destas enfermidades, e que não foi confirmado o diagnóstico de DC na biópsia duodenal foi surpreendente.

5.1 Diagnóstico histológico de doença celíaca e perfil sorológico dos pacientes

Dos 40 pacientes que realizaram biópsia intestinal, apenas um, portador de deficiência de IgA, apresentava EMA negativo. O diagnóstico histológico de DC foi obtido em 37 dos 40 pacientes que realizaram biópsia intestinal (92,5%). O EMA IgA é um dos marcadores sorológicos de maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DC (Rostom et al., 2005) e neste estudo ele foi capaz de predizer DC em 36 dos pacientes. A impossibilidade de que pacientes com deficiência de IgA sejam identificados a partir da detecção do EMA ou do antitransglutaminase de classe IgA foi determinante para que alguns dos algoritmos traçados para o diagnóstico da DC sugiram a dosagem de IgA total (Aleadini, Green, 2006). Esse fato

reveste-se da maior importância, pelo reconhecimento de que a deficiência de IgA ocorre em 1,7% a 2,6% dos pacientes com DC, o que é 10 a 16 vezes maior do que na população geral (Cataldo et al., 1998). No presente estudo, o caso com deficiência de IgA foi identificado a partir da observação do anticorpo IgG antimatriz extracelular, em fibroblastos, e o desenvolvimento da técnica de pesquisa desses anticorpos mostrou-se como uma possível abordagem para o diagnóstico de DC, especialmente em portadores de deficiência de IgA (Cançado, 2003), porque a pesquisa do EMA IgG é, tecnicamente, de leitura difícil em cortes de cordão umbilical.

Na casuística em questão, três pacientes não confirmaram DC do ponto de vista histológico. O significado de resultado positivo do EMA em paciente com biópsia duodenal incompatível com DC tem interpretação incerta. Como a maioria dos auto-anticorpos não tem papel na patogênese da doença em que são identificados de forma característica, não é incomum encontrar, ocasionalmente, esses marcadores em outras doenças menos freqüentemente. Para o caso das doenças hepáticas, isso vale para os anticorpos antimitocôndria, antimúsculo liso e antimicrosoma de fígado e rim tipo 1 e tipo 2, antiactina e o anticitoplasma de neutrófilos presentes principalmente na cirrose biliar primária, hepatite auto-imune e colangite esclerosante, mas que eventualmente são identificados em outras doenças auto-imunes e não auto-imunes do fígado ou mesmo extra-hepáticas. Com relação ao EMA, ele é considerado fator importante na patogênese da DC e, portanto, deveria desempenhar papel patogênico em algum momento na evolução dos pacientes. Dessa forma poderia ser interrogado, se aqueles

três pacientes viriam a desenvolver a enfermidade no futuro, reforçando o conceito de DC latente, que conceitualmente corresponde à situação mencionada acima: positividade de marcadores da DC na ausência de diagnóstico histológico. Todos três pacientes tinham diagnósticos das doenças hepáticas em que a associação com DC foi mais prevalente, ou seja: hepatite auto-imune (JAVT), hiperplasia nodular regenerativa com hipertensão pulmonar (AV) e doença biliar com hipertensão pulmonar (DCC). Portanto, antes de considerarmos tais casos como falso-positivos para o EMA, deveríamos também considerar a presença de tal auto-anticorpo como prenúncio do diagnóstico DC no futuro (Piccoli et al., 2002).

5.2 Características da população estudada

Os pacientes tiveram diagnóstico de hepatopatia em diferentes idades, e muito deles foram identificados como portadores de DC de forma simultânea. O diagnóstico de DC foi realizado em dois pacientes acima de 60 anos. O estudo de Volta et al, em 2002, em que a pesquisa de DC foi realizada em portadores de doença hepática colestática auto-imune identificou nove pacientes, sendo que em dois o diagnóstico foi realizado com mais de 60 anos.

A predominância do sexo feminino em nossa casuística provavelmente reflete a maior frequência com que a DC é descrita no sexo feminino e a importante participação de pacientes com hepatite auto-imune e cirrose biliar

primária antimitocôndria positivo e negativo (colangite auto-imune), doenças que apresentam maior acometimento em mulheres.

As características demográficas dos pacientes adultos com DC nos Estados Unidos refletem aquelas observadas na Europa, com um pico de diagnóstico entre a quarta e a sexta década. Aproximadamente 20% dos casos foram diagnosticados acima dos 60 anos e observou-se predominância do sexo feminino de 2,9:1, proporção essa que aumenta com a idade (Green et al., 2001). Portanto, a identificação da DC nessa faixa etária não deve acarretar admiração, deve sim estimular a sua pesquisa em todos os pacientes, em qualquer faixa etária, de acordo com as evidências clínicas e laboratoriais encontradas.

A DC foi mais prevalente na em caucasóides e isso está muito bem documentado na literatura. Digno de nota foi a confirmação de DC em quatro mulatos e um negro, fato que deve refletir o importante grau de miscigenação na população brasileira. Por outro lado, esse resultado deve ser valorizado, pois não se deve afastar a possibilidade de DC pelo fato do doente ser da raça negra.

5.3 Doença celíaca e manifestações hepáticas

Muitas das doenças hepáticas descritas em associação com a DC foram inicialmente reportadas na literatura sob a forma de relatos de casos isolados. A maioria dos estudos publicados na literatura, sobretudo os mais recentes, avaliou a presença de DC em grupos específicos de doenças

hepáticas como hipertransaminasemia criptogênica, doenças hepáticas colestáticas, hepatite auto-imune, entre outras. Inicialmente é feita a triagem nesses grupos por meio de testes sorológicos de auto-anticorpos e confirmação posterior da DC pela biópsia intestinal. Nesse estudo o principal determinante da inclusão dos pacientes foi a rotina de imunofluorescência indireta por ocasião da investigação de manifestações hepáticas de natureza diversa. Outra importante peculiaridade nessa série de pacientes foi a preocupação em excluir pacientes com DC cuja investigação inicial se deveu a sintomas referentes à DC e que, no curso da investigação, foram determinadas alterações das aminotransferases. Essa característica certamente explica por quê o diagnóstico de hipertransaminasemia criptogênica não tenha sido mais freqüente e, provavelmente, a pequena freqüência de esteatose hepática entre os achados histológicos da biópsia do fígado.

5.3.1 Hipertransaminasemia criptogênica

A DC pode ser causa de hipertransaminasemia persistente, na ausência de outras causas, em até 9% dos pacientes (Volta et al.,1998a, Bardella et al.,1999b). Os dois estudos que chegaram a essa conclusão partiram de um universo de pacientes, em investigação de hipertransaminasemia criptogênica, que foram submetidos à pesquisa do anticorpo antigliadina e EMA, seguidos de biópsia duodenal naqueles com positividade dos dois marcadores.

Nessa casuística foram considerados portadores de hipertransaminasemia criptogênica, os pacientes que na ausência de outras causas evoluíram com normalização de enzimas hepáticas em período inferior a um ano. Nenhum dos pacientes foi submetido à biópsia hepática. Em uma paciente, que se recusou a realizar endoscopia digestiva alta, o diagnóstico de DC era altamente provável, pela alta sensibilidade e especificidade do EMA e pela presença de manifestação intestinal de DC que melhorou após início da dieta isenta de glúten. De forma semelhante ao descrito na literatura, achamos maior prevalência de DC em mulheres. No entanto, nossos pacientes apresentaram valores de ALT inferiores aos descritos na literatura e observamos maior proporção de pacientes com diarreia e anemia ferropriva e associação com tireoidopatia.

Todos os pacientes apresentaram pelo menos um parâmetro de melhora da DC em associação com a normalização de enzimas hepáticas, e isso nos leva a concluir que nesses pacientes a agressão hepática foi, em parte, mediada pelo glúten.

A não realização de biópsia hepática nesse grupo de pacientes, embora totalmente justificável pela evolução extremamente favorável, impediu a avaliação do substrato anatomopatológico. Nenhum dos pacientes apresentava achados clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos sugestivos de doença hepática gordurosa não alcoólica do fígado.

5.3.2 Hepatite auto-imune

A DC tem sido descrita em associação com doenças de caráter auto-imune e na presente casuística cinco pacientes com HAI confirmaram o diagnóstico de DC. No entanto, a prevalência com que a DC foi descrita nessa série provavelmente reflete, em parte, as particularidades de seleção dos pacientes vinculadas à pesquisa de auto-anticorpos hepáticos e à existência de ambulatório de doenças metabólicas e auto-imunes do fígado em funcionamento há 18 anos no HC-FMUSP, centro de referência para tratamento desses tipos de enfermidades hepáticas no Brasil. Apesar do exposto, não se pode refutar que haja uma maior predisposição na ocorrência de DC e HAI simultaneamente por compartilharem os mesmos HLAs de suscetibilidade e uma base imunológica comum. Os estudos de Volta et al. (1998b) e Vilalta et al. (2005), que avaliaram a prevalência de DC em pacientes com hepatite auto-imune, encontraram alta prevalência dessa associação e recomendaram a realização da pesquisa de DC a partir de marcadores sorológicos.

Contrário a essa afirmação, foi a seleção de apenas uma paciente com hepatite auto-imune tipo 1 com antiendomísio positivo na qual a biópsia duodenal não confirmou o diagnóstico de DC. Como o EMA foi pesquisado em 118 pacientes, fica questionável se a pesquisa desse auto-anticorpo deveria ser realizada de forma sistemática em todos pacientes com HAI. Como era de se esperar, em se tratando de hepatite auto-imune, e de forma semelhante ao descrito na literatura, o maior acometimento no sexo feminino

foi observado, mas dentro da proporção encontrada nessa doença no Brasil (Cançado, Gilda, 2000).

Foi possível avaliar a presença de sintomatologia para DC, antes do início da imunossupressão em três pacientes e havia manifestação clínica de doença intestinal atípica em dois e anemia em três. O tratamento da DC em uma paciente (MAAO) antecedeu ao diagnóstico de hepatite auto-imune. Como houve melhora da diarreia e persistência de alterações dos níveis das enzimas hepáticas, a realização da biópsia hepática se fez necessária para esclarecimento diagnóstico e o resultado sugeriu a possibilidade de hepatite auto-imune. Só após o início do tratamento imunossupressor houve normalização das enzimas hepáticas. A partir dessa observação, podemos inferir que a dieta isenta de glúten seja incapaz de normalizar as enzimas hepáticas na ausência de imunossupressão nesse grupo de pacientes.

Digno de nota foi a frequência com que o anticorpo antígeno solúvel hepático foi positivo nos três casos em que ele foi pesquisado. Até o presente momento nenhum estudo determinou relação entre a preponderância da DC com algum marcador sorológico da hepatite auto-imune. Uma explicação para esse fato, talvez, seja porque o anti-reticulina seja mais facilmente detectado, pela imunofluorescência indireta, na ausência de outro anticorpo concomitante no mesmo substrato, como é o caso do antimúsculo liso, do antimitocôndria e do antimicrosoma de fígado e rim tipo 1. Como dois pacientes (HCC e MAAO) apresentavam negatividade para esses auto-anticorpos e uma paciente exibia baixos títulos do antimúsculo liso (AMC), não houve dificuldade para se identificar o anti-

reticulina. Nesses três pacientes, dois deles com antiantígeno hepático solúvel positivo, o diagnóstico de hepatite auto-imune foi posterior a 1997, período em que já se realizava a pesquisa do EMA no HC-FMUSP e já se dominava a identificação do anti-reticulina nos cortes de tecidos murinos (substrato de pesquisa dos auto-anticorpos hepáticos). Duas pacientes (MSM e MCD), uma com reatividade para o antiantígeno hepático solúvel, tiveram o diagnóstico de hepatite auto-imune definido antes de 1997, quando ainda não se fazia a triagem do anticorpo anti-reticulina e, tampouco, a pesquisa do EMA no Laboratório de Provas Funcionais do Aparelho Digestivo. Ambas apresentavam antimúsculo liso em exames anteriores a essa data. Na primeira oportunidade em que os auto-anticorpos foram realizados após 1997, o anticorpo anti-reticulina e, subseqüentemente, o EMA foram documentados. Pode ser que o anti-reticulina tenha sido mais facilmente detectado nessas duas pacientes, em razão da queda dos títulos do antimúsculo liso, pelo tratamento da hepatite auto-imune (Couto, 2003). Outra explicação possível seria erro de interpretação do padrão anti-reticulina. Como esse anticorpo estava fortemente positivo nessas duas pacientes, talvez tenha sido erroneamente interpretado como antimúsculo liso, fato ocorrido com o paciente HCC, que veio encaminhado para pesquisa do anticorpo antiactina pela reatividade do antimúsculo liso em rotina de imunofluorescência e, na verdade, havia reatividade para o anti-reticulina.

Assim, o fato de termos identificado mais doentes com HAI com antiantígeno hepático solúvel pode ter ocorrido em razão de viés de seleção,

pela facilidade em detectar o anti-reticulina em pacientes com auto-anticorpos negativos ou que se negativaram ao longo do tratamento da hepatite auto-imune. Contrário a esse raciocínio foi a baixíssima frequência encontrada do EMA na pesquisa sistemática dos pacientes com antimicrosoma de fígado e rim tipo 1, e, principalmente com antimúsculo liso na presente série (Grupo 4). Certamente estudos posteriores para investigar maior número de pacientes com hepatite auto-imune com esse marcador, incluindo os três da presente série em que ele não foi pesquisado, são altamente recomendados.

O EMA é um bom marcador de adesão à dieta sem glúten. Tem sido proposto que o gatilho para a produção do EMA seja a resposta imune a complexos formados entre a gliadina e a transglutaminase tecidual, (Dieterich et al., 1997). Dessa forma a exclusão do glúten da dieta deveria prevenir a produção do EMA (Dickey et al., 2000), bem como a imunossupressão. Admite-se que a imunossupressão possa reduzir a lesão da mucosa intestinal dos pacientes celíacos e, dessa forma, contribuir para a não detecção de auto-anticorpos em pacientes celíacos com mucosa intestinal normal (O'Mahony et al., 1996). Nessa casuística foi possível observar um paciente com DC (HCC), que, mesmo exposto à dieta com glúten, evoluiu com melhora histológica na vigência de imunossupressão, bem como com queda importante dos títulos do EMA. Negativação do EMA também foi documentada, às custas de imunossupressão isolada, na paciente (JAVT) com histologia de delgado normal. Ao contrário, uma paciente (MSM), em uso irregular das medicações, evoluiu com piora

histológica da DC e da hepatopatia e reatividade em altos títulos do EMA. Entretanto, é difícil avaliar o impacto da dieta na evolução da doença hepática, pois a paciente que evoluiu com piora do quadro hepático e foi submetida ao transplante hepático não tinha DC em exame histológico da mucosa intestinal realizado antes da terapêutica imunossupressora. Os nossos resultados sugerem que, provavelmente, a imunossupressão promova a recuperação da mucosa intestinal e diminua os estímulos que induzem a produção do EMA.

5.3.4 Hipertensão portal não cirrótica

O diagnóstico de DC em cinco pacientes com hiperplasia nodular regenerativa foi um dos achados de maior relevância nesse estudo. Em pelo menos sete dos oito casos de hipertensão portal não cirrótica a investigação inicial se deu por achados de hipertensão portal. O único caso (AV) que não apresentou confirmação histológica de DC apresentava lúpus eritematoso sistêmico e teve complicações de natureza hemorrágica semelhante aos casos descritos por Austin et al, 2004, que apresentavam positividade para o anticorpo anticardiolipina IgA. Os casos da presente série com HNR e DC foram publicados na literatura médica por Cançado et al., em 2006, em associação com anormalidades pulmonares e reatividade para o anticorpo anticardiolipina IgA. A única paciente do grupo em que não se confirmou o diagnóstico de DC apresentava reatividade para o anticardiolipina IgG e IgM (o IgA não foi determinado), que poderiam estar relacionados ao diagnóstico

de lúpus eritematoso sistêmico, mas também exibia hipertensão pulmonar, complicação também observada em um dos pacientes da presente série.

Esse tipo de enfermidade hepática talvez fosse uma das melhores para se avaliar o valor da dieta sem glúten na evolução da doença hepática, pois não há tratamento específico proposto para tal entidade. Infelizmente, o acompanhamento dos pacientes desse grupo tem dificultado uma conclusão a respeito desse assunto, porque em quatro pacientes (KRC, RMBF, SCR e MF) a dieta não tem sido seguida criteriosamente se considerarmos a reatividade do EMA em títulos elevados e a melhora, pouco substancial, da histologia da mucosa duodenal. Ademais, um paciente faleceu (LF) por complicação não diretamente relacionada à evolução natural da doença hepática (insuficiência cardíaca congestiva). Três pacientes restantes, dois com HNR e um com esclerose hepatoportal, encontram-se relativamente estáveis: SCR está em lista de transplante cuja indicação foi complicação da hipertensão portal, a síndrome hepatopulmonar, MAFN e RLRS estão assintomáticos. Acompanhamento por períodos mais longos desses e de novos pacientes poderá fornecer informações importantes sobre o prognóstico, em longo prazo, nesse grupo de doentes acerca do papel da dieta na melhora da doença hepática e eventualmente das complicações pulmonares da hipertensão portal. Nesse sentido, vale ressaltar que a paciente SCR, além de ter mantido função hepática estável, tem apresentado melhora lenta e discreta da hipoxemia.

Foi o único grupo de pacientes em que a pesquisa sistemática do EMA teve importância na triagem de pacientes. O fato do EMA ter sido

pesquisado apenas em um paciente com esclerose hepatoportal (RLRS) e ter sido positivo e confirmado DC na biópsia intestinal, justifica a extensão da pesquisa em maior número de pacientes com esse diagnóstico.

5.3.5 Hepatite pelo vírus C

A importância que o vírus C assumiu em relação a DC pode ser caracterizada por três aspectos: duas doenças relevantes do ponto de vista epidemiológico, a possibilidade de que o vírus C possa desencadear DC (Fine et al., 2001) e o impacto do tratamento com interferon predispor o aparecimento de sintomas nos pacientes com DC, sobretudo na forma silenciosa (Durante-Mangoni et al., 2004).

A partir dos dados obtidos, a melhora clínica da manifestação intestinal e a negatização do EMA não foi capaz de normalizar as enzimas hepáticas em um paciente desse grupo. Esse paciente realizou biópsia hepática com achado de hepatite crônica associada ao VHC e até o presente momento não foi indicada terapia específica. Nos dois pacientes diagnosticados em fase cirrótica, um com clínica de anemia e outro com diarreia, embora tenham apresentado melhora dos sintomas de DC em uma fase inicial, a perda de seguimento impossibilita a avaliação da repercussão da dieta na evolução para transplante nos dois casos, sendo que um foi retirado da lista em função do diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

Não foi possível avaliar o impacto do interferon na sintomatologia clínica até o presente momento e, provavelmente, a identificação de cinco

pacientes nessa série reflete a elevada frequência com que o vírus C é diagnosticado na população estudada.

5.3.6 Doenças colestáticas auto-imunes

Nesse estudo a DC ocorreu em quatro pacientes do sexo feminino, três com cirrose biliar primária antimitocôndria negativo, com reatividade para o fator antinúcleo padrão *nuclear dots* e em uma paciente com cirrose biliar primária clássica. É importante salientar que os pacientes antimitocôndria negativo não apresentavam achados sugestivos de agressão hepática sugestivos de hepatite auto-imune, exceto a paciente, cuja biópsia sugeria forma de sobreposição cirrose biliar primária/hepatite auto-imune, que evoluiu com piora importante durante o uso de corticoterapia. De forma semelhante ao descrito na literatura observamos maior frequência de acometimento no sexo feminino (Kingham, Parker, 1998; Volta et al., 2002). Manifestação de DC estava presente em todas as pacientes e foi maior que a descrita por Volta et al. (2002) que observaram sintomas gastrointestinais ou manifestações relacionadas a DC, em três dos nove casos e se aproximou do observado pelo estudo de Kingham e Parker (1998) que descreveram sintomatologia em três de quatro casos.

A restrição do glúten nas duas pacientes diagnosticadas em fase avançada (Estádio III e IV) não parece ter produzido efeito na evolução do quadro clínico e nas alterações laboratoriais colestáticas. As duas pacientes diagnosticadas com doença leve, sem evidência de comprometimento

estrutural importante, parecem ter sido mais beneficiadas com a dieta sem glúten, pois evoluíram com normalização bioquímica. Essa afirmação é sugerida pela informação de uma uma paciente (LABA) que confirma a ingestão intencional de glúten, na ausência de outros fatores determinantes, coincidindo com a piora bioquímica. Entretanto, alterações mais importantes foram observadas em outra paciente (RMAD) com a retirada, sob orientação médica, do ácido ursodesoxicólico. Portanto, como é exatamente nos pacientes com boa função hepática (Estádios I e II) que o ácido ursodesoxicólico tem os efeitos benéficos mais evidentes e o número de doentes analisados é muito reduzido, fica praticamente impossível afirmar sobre o efeito benéfico isolado da dieta nesse grupo de pacientes.

O fato de três das quatro pacientes com cirrose biliar primária apresentarem fator antinúcleo, com o padrão *nuclear dots* e negatividade do anticorpo antimitocôndria merece uma reflexão. A ausência do antimitocôndria favorece sobremaneira a identificação do anti-reticulina na rotina de pesquisa dos auto-anticorpos hepáticos, pois é praticamente impossível identificar os dois auto-anticorpos simultaneamente. Esse fato poderia explicar a triagem desse tipo de paciente. Todavia, nenhum paciente foi triado do grupo de 55 pacientes com diagnóstico de CBP antimitocôndria positivo pela pesquisa sistemática do EMA, sugerindo que a maior associação de DC com a presença do fator antinúcleo padrão *nuclear dots* possa ter significado maior que o que inicialmente se imagina. Por outro lado, sabendo que a presença desse marcador ocorre em cerca de 20% dos pacientes com cirrose biliar primária clássica, isto é, com reatividade para o

antimitocôndria, em estudo realizado em nosso meio (Della-Guardia, 2002), era de se esperar que, se ele tivesse importância mais relevante para prever associação com DC, algum paciente teria sido selecionado do grupo de cirrose biliar primária clássica.

O efeito da imunossupressão na DC pode ser inferido pela evolução da paciente MLAT submetida ao transplante ortotópico do fígado. Antes do procedimento, sob dieta sem glúten rigorosa nunca havia sido obtida normalização da mucosa intestinal. Após o transplante, com uso irrestrito do glúten, permaneceu assintomática, com EMA persistentemente negativo e normalização da biópsia intestinal. Quando o tratamento imunossupressor foi reduzido, os sintomas gastrointestinais da DC retornaram coincidindo com a identificação das alterações histológicas intestinais.

5.3.7 Doença hepática de etiologia alcoólica

A literatura médica não chama atenção para maior prevalência de doença alcoólica do fígado em associação com a DC. Os três casos diagnosticados no presente estudo foram homens, e isso provavelmente reflete características epidemiológicas e sociais da doença alcoólica do fígado, posto que DC é mais freqüente em mulheres. Manifestações clínicas de DC estavam presentes em todos os pacientes, especialmente da diarreia, e isso talvez indique que, nesse grupo de pacientes, a pesquisa de DC só esteja indicada quando respaldada por sintomas relacionados.

Nesse grupo de pacientes é também difícil de avaliar o papel da dieta

na evolução clínica dos pacientes. Os dois doentes com insuficiência hepática importante (Child C) evoluíram com óbito precocemente e o que permanece clinicamente estável, com abstenção completa do álcool, tem péssima adesão à dieta, com melhora discreta da histologia do delgado e persistência de títulos elevados do EMA.

5.3.8 Cirrose hepática pelo vírus B

O diagnóstico de DC em dois casos com cirrose pelo VHB, provavelmente não reflete uma associação entre as duas doenças. Contudo, a evolução clínica favorável observada pelo paciente com cirrose descompensada e má-absorção associada à DC, que foi retirado da lista de transplante após início da dieta sem glúten e uso do antiviral lamivudina, é superponível a casos descritos na literatura com tratamento específico da doença hepática. Kaukinen et.al. (2002) descreveram DC em pacientes com doença hepática grave sendo que em dois deles, a instituição da dieta sem glúten ocorreu em associação com prednisolona: em uma paciente com esteatose hepática maciça e em outra com hipótese de hepatite auto-imune. Diante de doença hepática de etiologia definida, a introdução da terapia específica não invalida que a dieta sem glúten tenha atuado na reversão da insuficiência hepática, mas a evolução clínica é de difícil interpretação. Isso pode ser exemplificado no caso do presente estudo, a despeito de dieta rigorosa seguido pelo paciente ES, a reativação do vírus B, provavelmente decorrente de resistência à lamivudina, acarretou descompensação clínica,

culminando com sua morte.

5.3.9 Fígado reacional e miscelânea

Os casos intitulados como fígado reacional provavelmente teriam sido descritos no grupo de hipertransaminasemia criptogênica, caso a biópsia hepática não tivesse sido realizada e houvesse normalização das alterações das enzimas hepáticas após a instituição da dieta.

Nesses dois grupos de pacientes, chama a atenção a variedade de enfermidades hepáticas encontradas, sem que se observe característica específica que pudesse orientar o médico que acompanha o paciente na identificação mais precoce da associação de doença. A presença de diarreia, de flatulência de dispepsia é muito freqüente na prática clínica e a realização da pesquisa de marcadores sorológicos sistemática na presença deles certamente tem valor questionável, quando se discute relação custo-benefício.

Indagação do tipo como teria sido a evolução desses pacientes, em que não foi possível identificar etiologia definida para a doença hepática, caso não tivesse sido feito o diagnóstico da DC ou se não tivesse sido instituída a dieta sem glúten dificilmente terá resposta em curto prazo. A paciente MHF que teve diagnóstico de hepatite aguda pela biópsia hepática com níveis elevados de aminotransferases só obteve normalização da bioquímica hepática 18 meses após a instituição da dieta específica para DC. Tal agressão, caso fosse comprovadamente relacionada à DC, certamente

representaria dano hepático maior no futuro. Porém, não está de todo afastada a possibilidade de ter ocorrido lesão hepática aguda por algum fator, que até o momento não foi possível ser identificado e a DC ser apenas um achado incidental.

Do ponto de vista prático, sendo responsável ou não por dano hepático importante, cerca de 50% dos pacientes da presente série se beneficiaram do diagnóstico fortuito da DC, em razão da melhora substancial dos sintomas que vinham apresentando. Estudos com maior número de pacientes e, necessariamente, com longo período de acompanhamento são necessários para definir, com maior certeza sobre a mudança do prognóstico dos pacientes na presença de associação de uma doença hepática específica e DC.

CONCULSÕES

6 CONCLUSÕES

Partindo dos objetivos propostos e diante dos resultados encontrados pode-se concluir:

- 1) A reatividade do anticorpo anti-reticulina, pela imunofluorescência indireta em cortes de rim de rato, foi a forma de seleção mais efetiva para identificar pacientes com doença hepática e doença celíaca em associação.
- 2) Pacientes com doença hepática e diarreia de causa não identificada devem ser investigados sistematicamente para doença celíaca.
- 3) A análise endoscópica da mucosa duodenal pode contribuir de maneira efetiva na identificação de pacientes com hepatopatia crônica e doença celíaca associada, por serem submetidos freqüentemente a esse procedimento propedêutico.
- 4) A pesquisa sistemática do anticorpo antiendomísio em portadores de hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária não contribuiu para o diagnóstico de doença celíaca em número significativo de pacientes, ao contrário do observado no grupo de não cirróticos com hipertensão portal.

- 5) A ausência de manifestações clínicas de doença celíaca nos grupos de pacientes estudados foi bastante expressiva.
- 6) As doenças hepáticas em que mais freqüentemente foi diagnosticada a doença celíaca foram a hiperplasia nodular regenerativa, a hipertransaminasemia criptogênica, a hepatite auto-imune, a hepatite crônica pelo vírus C e a cirrose biliar primária antimitocôndria negativo.
- 7) A associação da doença celíaca com a hepatite auto-imune com o marcador antiantígeno hepático solúvel foi bastante expressiva e deveria ser estudada em futuros estudos.
- 8) A dieta isenta de glúten contribuiu de maneira efetiva para normalização das enzimas hepáticas nos casos de hipertransaminasemia criptogênica.
- 9) Nos grupos “hiperplasia nodular regenerativa”, “hepatite pelos vírus B e C”, “cirrose biliar primária” e “doença hepática alcoólica”, o papel da dieta foi de difícil avaliação, em razão de interferência da instituição do tratamento específico e da evolução natural da doença de base.

10) No grupo “hepatite auto-imune”, a avaliação da resposta terapêutica à retirada do glúten, além da interferência citada na conclusão 9, tem como agravante o papel da imunossupressão no tratamento da doença celíaca e na negatificação do anticorpo antiendomísio.

ANEXO

ANEXO A – Dados dos resultados

Nome	Sexo	Idade (DX)	Cor	Tipo de caso	Hepatopatia
AVP	F	19	Brc	EMA + sem DC-bx	HNR
AMCG	F	34	Brc	EMA + Dc-bx	HAI
ACL	M	27	Brc	EMA + Dc-bx	Cirroze (OH)
ACS	M	43	Brc	EMA + Dc-bx	HC-VHC
ACAS	F	22	Negra	EMA + Dc-bx	Fígado reacional
ALBC	F	53	Brc	EMA + Dc-bx	CBP AMA-nuclear dots +
APFG	F	30	Brc	EMA + Dc-bx	Hepatopatia crônica + trombose de veia porta
AJ	F	52	Brc	EMA + DC-bx	Fígado reacional
CCR	F	29	Brc	EMA + bx?	HC-VHC
CTP	M	35	Brc	EMA + Dc-bx	Hipertransaminasemia
C L	M	60	Brc	EMA + Dc-bx	Cirroze (OH)
CPB S	F	61	Brc	EMA + Dc-bx	Fígado reacional
CMCS	F	41	Brc	EMA + Dc-bx	Hepatite crônica a-e
DCC	M	5	Brc	EMA + sem Dc-bx	cirroze de padrão biliar (autópsia)
EJS	M	26	Mulato	EMA + Dc-bx	Hipertransaminasemia
E S	M	58	Brc	EMA + Dc-bx	Cirroze-VHB
GLS	F	22	Brc	EMA + Dc-bx	Hepatite granulomatosa
GFA	M	52	Brc	EMA + Dc-bx	CHC + cirroze (OH)
HCC	M	14	Brc	EMA + Dc-bx, sem dieta	HAI
JAV	F	16	Brc	EMA + sem Dc-bx	HAI
KRC	F	24	Mulata	EMA + DC-bx	HNR
LABA	F	34	Brc	EMA + Dc-bx	CBP
LJAS	F	51	Brc	EMA + Dc-bx	cirroze VHC
LTM	F	57	Brc	EMA + Dc-bx	Hipertransaminasemia
LF	M	68	Brc	EMA + Dc-bx	HNR
MRS	M	3	Brc	anti-MEC/Dc-bx	Trombose de veia porta + HP
MAAO	F	44	Brc	EMA + Dc-bx	HAI
MAFN	F	24	Brc	EMA + Dc-bx	HNR
MLAT	F	38	Brc	EMA + Dc-bx	CBP AMA-nuclear dots +
MHF	F	39	Brc	EMA + Dc-bx	Hepatite aguda
MCD	F	11	Brc	EMA + Dc-bx	HAI
MPP	F	39	Brc	EMA + DC-bx	Hipertransaminasemia
MAMS	F	24	Mulata	EMA + sem biópsia, sem dados clínicos de DC	Insuficiência hepática
MF	M	27	Mulato	EMA + Dc-bx	HPNC
MSM	F	6	Brc	EMA + Dc-bx, sem dieta	HAI
MRASZ	F	44	Brc	EMA + sem biópsia, c/ clínica de DC	Hipertransaminasemia
RCG	M	28	Brc	EMA + Dc-bx	HC-VHC
RLRS	M	2	Brc	EMA + Dc-bx	HPNC
RMBF	F	38	Brc	EMA + Dc-bx	HNR
RMAD	F	54	Brc	EMA + Dc-bx	CBP AMA-nuclear dots +
SC	F	42	Brc	EMA + Dc-bx	Cirroze-VHB
SCR	F	51	Brc	EMA + Dc-bx	HNR
VACLG	F	36	Brc	EMA + Dc-bx	Cirroze VHC

M – masculino; F – feminino; Brc – branca EMA+: antiendômio positivo Dc-bx: biópsia de DC HC: hepatite crônica CHC: carcinoma hepatocelular

Continua

ANEXO A

Continuação

Nome	EMA	DX DE DC-motivo	AST x	Ast pos
AVP	1/80	Pesquisa de HPN	4,43	0
AMCG	1/320	Rotina de IF	20,8	1
ACL	1/320	Rotina de IF	1,76	1
ACS	1/640	Rotina de IF	1,58	2,34
ACAS	1/640	Rotina de IF	9,53	0
ALBC	1/1280	aspecto endoscópico	2,36	2,38
APFG	1/1280	diarréia com hepatopatia	1,19	0,93
AJ	1/1280	diarréia com hepatopatia	2,73	0,9
CCR	1/320	Rotina de IF		
CTP	1/640	Rotina de IF	0,85	0,74
CL	1/1280	aspecto endoscópico	1,72	1,02
CPBS	1/1280	Rotina de IF	1,9	1,12
CMCS	1/2560	Rotina de IF	0,88	1,41
DCC	1/640	Rotina de IF	3,88	0
EJS	1/320	Rotina de IF	1,02	0,7
E S	1/2560	Rotina de IF	2,48	3,29
GS	1/320	Rotina de IF	1,23	0,8
GFA	1/1280	Rotina de IF	2,5	0
HCC	1/15120	Rotina de IF	26,28	0
JAV	1/640	Pesquisa sistemática	13,13	0
KRC	1/1280	Rotina de IF	2,9	1
LABA	1/160	Investigação de diarréia em hepatopatia	3,1	3,54
LJAS	1/2560	Rotina de IF	4,96	2,43
LTM	1/640	Rotina de IF	1,83	0,67
LF	1/2560	Investigação de diarréia em hepatopatia	1,73	2,26
MRS	Negativo	Rotina de IF	0,8	1
MAAO	1/160	Rotina de IF	2,8	0,87
MAFN	1/10.240	Investigação de diarréia em hepatopatia	2,3	0,8
MLAT	1/1280	Rotina de IF	1,72	3,56
MHF	1/640	Rotina de IF	3,54	0,87
MCD	1/640	Rotina de IF	31,75	1
MPP	1/1280	Rotina de IF	1,22	0,29
MAMS	1/640	Rotina de IF	4,56	0
M F	1/1280	Associação com HPNC	1,6	1,4
MSM	1/1280	Rotina de IF	26,6	2,2
MRASZ	1/640	Rotina de IF	1,8	
RCG	1/1280	Rotina de IF	2,64	
RLRS	1/40	Pesquisa de HPN	1	1
RMBF	1/5120	Investigação de diarréia em hepatopatia	2,5	1,3
RMAD	≥1/320	Rotina de IF	1,93	1,13
SC	1/1280	Aspecto endoscópico	1,51	
SCR	1/1280	Rotina de IF	2,2	0,9
VACLG	1/5120	Rotina de IF	4,06	

AST x:AST inicial Ast pós : AST :pós –dieta sem glúten IF: imunofluorescência

Continua

ANEXO A

Continuação

Nome	Alt x	Alt pós	Quadro clínico intestinal	Anemia	Classif Oberhuber-revisão AP
AVP	3,2	0	não	não	sem Dc
AMCG	20,8	1	não	sim	3C
ACL	1,28	1	flatulência†	sim-HDA	3C
ACS	2,54	1,35	diarréia intermitente e empachamento	não	3C
ACAS	5,52	0	ignorado	sim	3C
ALBC	2,11	1,9	diarréia intermitente	não	3C
APFG	1,35	1,19	diarréia	sim	3B
AJ	1,86	0,83	diarréia	sim	3C
CCR			diarréia, má absorção	sim	
CTP	1,57	0,73	não	não	3A
CL	0,95	0,51	diarréia faz 2a	sim-HDA	3A
CPBS	1,63	1,45	diarréia e história de má digestão.	sim	3B
CMCS	2,76	1,74	diarréia crônica e distensão gástrica	não	3B
DCC	0,84	0	não	sim	sem Dc
EJS	1,34	0,9	não	não	3C
E S	1,29	1,25	diarréia	sim	3C
GS	1,33	0,9	não	sim	3B
GFA	1,04	0	não	sim	3B
HCC	16,34	0	não	não	3A
JAV	9,43	0	não	não	sem Dc
KRC	1,4	0,4	não	sim	3C
LABA	2,69	2,93	diarréia	não	3C
LJAS	2,5	1,93	não	sim	3A
LTM	1,7	0,48	diarréia, dor abdominal e distensão	não	3A
LF	0,8	0,81	diarréia	sim	3C
MRS	1	1	diarréia crônica e sind de má absorção.	sim	3C
MAAO	5,1	0,58	diarréia	não	3C
MAFN	1,5	0,6	diarréia crônica em 2002	sim	3C
MLAT	2,28	1,63	diarréia, cólicas, flatulência	sim	3C
MHF	4,94	1,06	sintomas inespecíficos	não	3C
MCD	39,8	1	não	não	3C
MPP	1,21	0,42	não	sim	3A
MAMS	1,6	0	ignorado	não	sem biópsia
M F	1,1	1	não	não	3C
MSM	17,2	1,7	diarréia de repetição	sim	3B
MRASZ	1,22		distensão abdominal e diarréia (dieta)	sim	sem biópsia
RCG	3,65		diarréia faz 3a	não	3C
RLRS	0,54		não	não	3A
RMBF	1	1,5	diarréia e perda de peso	sim	3C
RMAD	3,12	1,11	diarréia, perda de peso	sim	3B
SC	1,54		sintomas inespecíficos	não	3C
SCR	1,5	1	não	sim	3C
VACLG	1,91		diarréia	não	3C

Alt x: Alt. Inicial; Alt pós: Alt pós-dieta; sind: síndrome; HDA: hemorragia digestiva alta revisão; AP: revisão de anatomia patológica

Continua

ANEXO A

Continuação

Nome	Doenças associadas	Negativou EMA	Biópsia controle
AVP	hipotireoidismo subclínico, LES	não repetiu	normal
AMCG	não	não	sim
ACL	não	não	sim
ACS	não	sim	sim
ACAS	ignorado	ignorado	Não
ALBC	não	sim	sim
APFG	não	não repetiu	não
AJ	hipertireoidismo-Doença de Graves	sem avaliação	Sim??
CCR	não		
CTP	não	sim	sim
CL	não	sem avaliação	não
CPBS	não	sim	não
CMCS	hipotireoidismo-tiroidite de Hashimoto	não avaliado	Sim
DCC	Tiroidite de hashimoto/hipotireoidismo,HAS (GMN-MP),sind de ac antifosfolípide (anticoagulante lúpico positivo)	não repetiu	normal
EJS	não	sim	sim
E S	Acidente vascular cerebral isquêmico	sim	sim
GS	não	sim	não
GFA	não	sem avaliação	Não
HCC	Glomerulonefrite difusa aguda	não	sim
JAV	não	sim- imunossupressão	normal
KRC	Síndrome hepatopulmonar	sim	sim
LABA	não	sim	sim
LJAS	não	sem avaliação	?
LTM	hipotireoidismo- tireoidite Hashimoto,	sim	não
LF	ICC-miocardiopatia. isquêmica, angioplasia do cólon,úlcera gástrica	não	sim
MRS	hipotireoidismo-Ac-antitireoglobulina+, deficiência de IgA,Ac-anticardiolipina IgG+,IgM-	deficiência de IgA	sim
MAAO	dislipidemia/transtorno bipolar	sim	sim
MAFN	Ac antifosfolípide -anticardiolipina IgA +	sim	sim
MLAT	hipercolesterolemia .	sim	sim
MHF	não	sim	não
MCD	não	sim	sim.
MPP	hipertireoidismo (Doença de Graves)	sim	sim
MAMS	ignorado	sem informação	sem seguimento
M F	Hipertensão pulmonar-síndrome hepato-pulmonar, anticardiolipina IgA positivo	não	NR
MSM	não	não	sem dieta
MRASZ	hipotireoidismo	sem avaliação	não
RCG	não	sem avaliação	não
RLRS		sim	sim
RMBF	transtorno afetivo bipolar	sim	Sim ???
RMAD	hipotireoidismo, vitiligo	sim	sim
SC	HAS,obesidade	sem avaliação	não
SCR	Artrite reumatóide	não	sim
VACLG	crioglobulinemia -tipo III, úlcera duodenal com HAD	sem avaliação	não

GMN-MP: glomerulonefrite membrano proliferativa; LES: lúpus eritematoso sistêmico

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

Aleadini A, Green P. Narrative Review: Celiac Disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med.* 2005;142:289-98.

Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929-38.

Arnott ID, Ghosh S. Portal hypertension in the presence of minimal liver liver damage in Crohn's disease on long-term azathioprine; possible endothelial cell injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:569-73.

Austin A, Campbell E, Lane P, Elias E. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and celiac disease: potential role of IgA anticardiolipin antibody. *Gut.* 2004;53(7):1032-4.

Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995;22:833-6.

¹ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP.* Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

Bardella MT, Quatrini M, Zulin M, Podda M, Cesarinil, Vello P, Bianchi P, Conte D. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1524-1526.

Bardella MT, Marino R, Meroni PL. Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med.* 1999;131:157-8. (a)

Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno ED, Fraquelli M, Pacchetti S, Minola E, Landoni M, Cesana BM, De Franchis R. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology.* 1999;29:654-7. (b)

Behr W, Barnert J. Adult celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1986;81:796-799.

Bingley PJ, Williams AJ, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, Jones RW, Avon Longitudinal Study of parents and Children Study Team. Undiagnosed celiac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ* 2004;328:322-3.

Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Doria A, Tampoia M, Bassetti D, Tozzoli R. IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2003;48(12):2360-5.

Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F. Hepatic damage during celiac disease in childhood. *Minerva Pediatr.* 1986;38:959-62.

Cadranel JF, Demontis R, Guettier C, Bouraya D, Dautreux M, Ghazali A, Poux JM, Coutarel P, Devergie B, Fievet P. Hyperplasie nodulaire régénérative associée à un syndrome primaire des antiphospholipides. *Gastroenterol Clin Biol.* 1996;20(10):901-4.

Cançado ELR. *Anticorpos de classes IgA e IgG contra componentes de matriz extracelular e dos microfilamentos na doença celíaca* Tese (Livredocência) São Paulo: Faculdade de Medicina , Universidade de São Paulo; 2003.

Cançado ERL, Porta G. *Autoimmune hepatitis in South América. Immunology and Liver*. Falk Symposium 114. Ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000;82-92.

Cançado ELR, Medeiros DM, Deguti MM, Santos MSC, Mello ES, Vendramini MBG, et al. Celiac Disease associated with nodular regenerative hyperplasia, pulmonary abnormalities, and IgA anticardiolipin antibodies. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:135-9.

Carroccio A, Giannitrapani L, Soresi M, Not T, Iacono G, Di Rosa C, Panfili E, Notarbartolo A, Montalto G. Guinea pig transglutaminase immunolinked assay does not predict celiac disease in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2001;49:506-11.

Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut*. 1998;42:362-5.

Chand N, Mihos A. Celiac Disease. Current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:3-14.

Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci* 1983;420:325-34.

Colina F, Alberti N, Solis JA, Martinez-Tello FJ. Diffuse nodular hyperplasia of the liver (DRNH). A clinicopathologic study of 24 cases. *Liver* 1989;9:253-65.

Couto, CA. *Análise seriada dos títulos dos auto-anticorpos antes e durante o tratamento da hepatite auto-imune correlacionando-os com índices de atividade inflamatória*. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.

Dahele AV, Aldhous MC, Humphreys K, Ghosh S. Serum IgA tissue transglutaminase antibodies in celiac disease and other gastrointestinal diseases. *Q J Med*. 2001;94(4):195-205.

Della Guardia, B. *Caracterização antigênica e dos padrões do anticorpo antinuclear nas doenças hepáticas auto-ímmunes*. Tese (doutorado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2002. 149pp.

Demir H, Yüce A, Caglar M, Kale G, Kocak N, ÖzenH, Gurakan F, Saltik-Temizel IN. Cirrhosis in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(7):630-3.

Di Tola M, Sabbatella L, Anania MC, Viscido A, Caprolli R, Pica R, Paoluzi P, Picarelli A. Anti-tissue transglutaminase antibodies in inflammatory bowel disease: new evidence. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(10):1092-7.

Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3(7):797-801.

Dickey W, Millian SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:328-29.

Dickey W, Hughes DF, McMillan AS. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol*. 2000 Mar;95(3):712-4.

Durante-Mangoni E, Iardino P, Resse M, Cesaro G, Sica A, Farzati B, Ruggiero G, Adinolfi LE. Silent celiac disease in chronic hepatitis C: impact of interferon treatment on the disease onset and clinical outcome. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(10):901-5.

Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:515-8.

Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.

Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J. Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):138-45.

Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, Tauli PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:689-92.

Germenis AE, Yiannaki EE, Zachou K, Roka V, Barbanis S, Liaskos C, Adam K, Kapsoritakis AN, Potamianos S, Dalekos GN. Prevalence and clinical significance of IgA antibodies against tissue transglutaminase in patients with diverse chronic liver disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(8):941-8.

Gogos CA, Nikolopoulou V, Zolota V, Siampi V, Vagenakis A. Autoimmune cholangitis in a patient with celiac disease: a case report and review of the literature. *J Hepatol.* 1999;30:321-4.

Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, Neugut AI. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:126-31.

Hagander B, Brandt L, Sjolund K, Berg NO, Norden A, Stenstam M. Hepatic injury in coeliac disease. *Lancet*. 1977; 2(8032):270-2.

Hay JE, Wiesner RH, Shorter R G, La Russo NF, Baldus WP. Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. A novel association. *Ann Intern med* 1988;109:713-717.

Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, De Rosa S, Maki M, Russel GJ, Troncone R. Celiac Disease - Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nut*. 2002;35 Suppl 2:S78-88.

Howell MD, Austin RK, Kelleher D, Nepom GTT, Kagnoff MF. An HLA HLA-D region restriction length polymorphism associated with celiac disease. *J Exp Med*. 1986;164:333-9.

Jacobsen MB, Fausa O, Elgio K, Schrupf E. Hepatic lesions in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25:656-62.

Kárpáti S, Stolz W, Meurer M, Krieg T, Braun-Falco O. Extracellular binding sites of IgA anti-jejunal antibodies on normal small bowel detected by indirect immunoelectronmicroscopy. *J Invest Dermatol*. 1991; 96:228-33.

Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, Hockerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122(4):881-8.

Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and celiac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998;42(1):120-2.

Ladinsler B, Rossipal E, Pittschieleer K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut*. 1994;35(6):776-8.

Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RFA. Autoimmune cholestatic liver disease in people with celiac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 ;21:401-5.

Lindgren S, Sjoberg K, Eriksson S. Unsuspected celiac disease in chronic “cryptogenic” liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:661-4.

Ladinsler B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut.* 1994;35:776-8.

Logan RFA, Ferguson A, Finlayson NDC, Weir DG. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease. *Lancet.* 1978;1:230-3.

Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unraveling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens.* 2003;1:19-27.

Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. Gliadin-specific, HLA-DQ (alpha*0501, beta*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med.* 1993;178:187-96.

Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). *Gastroenterology.* 1992;102:330-54.

Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995;9:273-93.

Mc Donald WC, Dobbins WO III, Rubin CE. Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *N Engl J Med.* 1965;272:448-56.

Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1970;59:461-3.

Naber AHJ, Van Haelst U, Yap SH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an important cause of portal hypertension in non-cirrhotic patients. *J Hepatol*. 1991;12:94-9.

Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(3):283-8.

Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease; time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11;1185-94.

Olsson R, Kagevi I, Rydberg I. On the concurrence of primary biliary cirrhosis and intestinal villous atrophy. *Scand J Gastroenterol*. 1982;17:625-8.

O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. Review article: management of patients with non-responsive celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* . 1996;10:671-680.

Peláez-Luna M, Schmulson M, Robles-Díaz G. Intestinal involvement is not sufficient to explain hypertransaminasemia in celiac disease? *Med Hypotheses*. 2005;65(5);937-41.

Pereira MAG, Ortiz-Agostinho, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AOMC, Alencar ML, Abrantes-Lemos CP, Cançado EL, de Brito T, Ioshii SO, Valarini SB, Sipahi AM. Prevalence of celiac disease in na urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(40):6546-50.

Perez-Ruiz F, Orte-AMrtinez FJ, Zea-Mendoza AC, Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic diseases: report of seven cases and review of the literature. *Seminars Arthritis Reumatism* 1991;21:47-54.

Piccoli A, Capelli P, Castagnini A, Cipolli M, Contreas G, Ulmi D, Zanoni G, Valletta E. Latent celiac disease in subjects with serum anti-endomysial antibodies and normal intestinal biopsy]. *Pediatr Med Chir.* 2002; 24:358-62.

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, and Williams R. Transection of the oesophagus for bleedig oesophageal varices. *British Journal of surgery*, 1973;60:646-9.

Ranström S. Miliary hepatocellular adenomatosis. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1953;33:225-9.

Riestra S, Dominguez F, Rodrigo L. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in a patient with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33:323-6.

Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4Suppl 8):S38-46.

Sategna-Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aio G, Mengotti G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut.* 2001;49(4):502-5.

Schrumpf E, Abdelnoor M, Fausa O. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 1994;21:1061-1066.

Schuppan D. Currents concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-42.

Seah PP, Fry L, Hoffbrand AV, Holborow EJ. Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease. *Lancet* 1971;i:834-6. (a)

Seah PP, Fry L, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ. Anti-reticulin antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet* 1971;2:681-82.(b)

Seah PP, Fry L, Holborow EJ, Rossiter MA, Doe WF, Magalhaes AF, Hoffbrand AV. Antireticulin antibody: incidence and diagnostic significance. *Gut*. 1973;14:311-315.

Sebagh M, Farges O, Samuel D, Bismuth H, Reynès M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver following orthotopic liver transplantation. *Transpl Proc*. 1995;27:2510-1.

Sjoberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32;1162-7.

Sollid L, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorrsby E. Evidence for a primary association of coeliac disease heterodimer a particular HLA-DQ- α/β . *J Exp Med*. 1989;169;345-50.

Steiner PE. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am J Pathol*. 1959;35:943-53.

Vecchi M, Folli C, Donato MF, Formenti S, Arosio E, de Franchis R. High rate of positive anti-tissue transglutaminase antibodies in chronic liver disease. Role of liver decompensation and of the antigen source. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(1);50-4.

Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patient with coeliac disease. *Gastroenterology*. 1999;117:297-303.

Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyronpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune disease and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(4):437-43.

Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizarro N, Tampoia M, Liguori M, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal.* 2005;19:6-10.

Volta U, De Francheschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet.* 1998;352:26-9.(a)

Volta U, De Francheschi L, Molinaro N. Frequency and significance of antigliadin and antiendomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 1998;43(10):2190-5. (b)

Volta U, Rodrigo L, Granito A. Celiac disease in autoimmune disease cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2609-13.

Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for the diagnosis of coeliac disease. Report from a working group. *Arch Dis Child.* 1990;65:909-11.

Wanless IR, Godwin TA, Allen F, Feder A. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematologic disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. *Medicine.* 1980;59:367-9.

Weinbren K, Mutum S. Pathological aspects of diffuse nodular hyperplasia of the liver. *J Pathol.* 1984;143:81-92.