

Simpósio:
Sorologia na doença celíaca:
o que há de novo?



Ana Renata Badan

Especializanda de 1º Ano

Disciplina de Gastroenterologia

Departamento de Pediatria

Escola Paulista de Medicina

Universidade Federal de São Paulo



Doença Celíaca (DC)

- Enteropatia que afeta indivíduos geneticamente predispostos ao entrarem em contato com alimentos contendo glúten (fração protéica presente no trigo, centeio e cevada)
- Prevalência: na Europa e nos Estados Unidos, na faixa etária de 2,5 a 15 anos é de 1:80 a 1:300 crianças

No Brasil (São Paulo) 1:214, em estudo no qual se realizou a determinação do Anticorpo antitransglutaminase em doadores de sangue. Lembrando que apenas 14 de 21 indivíduos concordaram em realizar também a biópsia do intestino delgado (BID)

- Sexo feminino/masculino: 2:1



Fisiopatologia da Doença Celíaca

- Doença multifatorial, envolve fatores genéticos, ambientais e imunológicos
- Cerca de 90% dos pacientes apresentam Antígeno de Histocompatibilidade HLA-DQ2 (alelos DQA1*0501 e DQB1*0201). A ausência das mesmas nos testes genéticos, praticamente exclui a possibilidade da existência da DC
- A transglutaminase tissular, principal auto-antígeno da DC, exerce papel importante na sua patogênese
- A gliadina (trigo) é substrato preferencial da transglutaminase (enzima intracelular presente em células como fibroblastos, leucócitos, endotélio, músculo liso e mucosas; é liberada durante inflamação ou lesão celular)

Fisiopatologia da Doença Celíaca

- A gliadina, quando atinge a lâmina própria do intestino delgado, sofre a ação de desaminação pela transglutaminase
- Torna-se um peptídeo que se liga com maior eficiência às moléculas HLA-DQ2 ou DQ8 das células apresentadoras de antígenos e, conseqüentemente, ocorre intensa resposta proliferativa de clones de linfócitos T CD4⁺ gliadina específicos.

Fisiopatologia da Doença Celíaca

- Há resposta Th1 e Th2. Na reação Th1, há secreção de citocinas com produção de fator de necrose tumoral (TNF-alfa), que, estimulando a liberação de metaloproteínases pelos fibroblastos, exercem papel fundamental no processo de atrofia vilositária e de hiperplasia das células da criptas da mucosa intestinal.
- No tipo Th2, ocorrem maturação e expansão de plasmócitos que produzem os anticorpos da classe IgA contra gliadina, transglutaminase e contra os complexos gliadina-transglutaminase. Acredita-se que essa resposta imune pode resultar em lesão de outros órgãos associados a doenças auto-imunes

Quadro Clínico da Doença Celíaca

Formas clínicas

- Clássica:

Início precoce, nos primeiros anos de vida. Caracterizada por sintomas de má absorção. Diarréia crônica, vômitos, irritabilidade, anorexia, déficit de crescimento, distensão abdominal, diminuição do tecido celular subcutâneo e atrofia da musculatura glútea

- Não clássica (Atípica)

Manifesta-se mais tardiamente, com quadro mono ou paucissintomático. Pode apresentar manifestações isoladas, como baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à ferroterapia oral, hipoplasia do esmalte dentário, constipação intestinal, osteoporose, esterilidade, artralgia ou artrite e epilepsia associada à calcificação intracraniana

- Assintomática

Ausência de sintomas aparentes apesar de alterações típicas da mucosa detectados através de rastreamento sorológico



Mesmo paciente, após isenção
do glúten na dieta

Diagnóstico da Doença Celíaca

Sorologia e biópsia do intestino delgado (BID)

- Marcadores sorológicos

Úteis para identificar os indivíduos que devem realizar a BID. Entre eles: pacientes com ausências de sintomas gastrintestinais, doenças associadas a DC, rastreamento de familiares de 1º grau assintomáticos

Ajudam no acompanhamento do paciente celíaco, para orientar o momento correto da biópsia de controle e detectar transgressão da dieta.

Diagnóstico da Doença Celíaca

- Anticorpo antigliadina:
Determinado pela técnica de Elisa. Especificidade do anticorpo da classe IgA (92 a 97%) é maior que da classe IgG (50%), e a sensibilidade é variável
- Anticorpo antiendomísio:
Técnica de Imunofluorescência Indireta. Alta sensibilidade (88 a 100%), baixa em crianças com < dois anos. A especificidade também é alta (91 a 100% nas crianças) .Teste que depende da experiência do examinador, custo relativamente alto e técnica mais trabalhosa do que a de ELISA.
- Anticorpo antitransglutaminase :
Classe IgA, método de ELISA. Elevadas sensibilidade (92 a 100%) e especificidade (91 a 100%)

Diagnostic efficacy of the ELISA test for the detection of deamidated anti-gliadin peptide antibodies in the diagnosis and monitoring of celiac disease

Tonutti E, et al., J Clin Lab Anal; 23(3): 165-71, 2009.

- Foi avaliada a performance diagnóstica do teste de ELISA para os anticorpos antigliadina IgA e IgG, no qual foram usados peptídeos sintéticos de gliadina desamidada (anticorpo antigliadina, AGAs) como treinamento. Os resultados foram comparados com o teste que usa extrato de gliadina (AGAE)
- Métodos: O estudo foi conduzido com 144 pacientes portadores de doença celíaca, incluindo 20 pacientes com deficiência de IgA e 9 com seguimento de dieta isenta de glúten e 129 controles

- Resultados: Nos 115 pacientes com DC, sem deficiência de IgA, a sensibilidade do AGA IgA e IgG foi 32,2 e 60,9%, entretanto a AGAs IgA e IgG foi 59,1 e 72,2%. A especificidade para AGAe IgA e IgG e AGAs IgA e IgG foi 93,8 e 89,9%, e 96,9 e 99,2%, respectivamente

Nos 20 pacientes com DC e deficiência de IgA, 7 foram positivos para AGAe IgG e 14 para AGAs IgG. O teste usando peptídeos de gliadina desamidada tiveram melhor performance em relação a sensibilidade e especificidade do que o teste de AGA usando antígeno extraído

- Conclusão: Tendo em vista a alta especificidade do AGAs teste IgG (99,2%) sugere que pacientes cujo teste positivo nesse estudo façam um seguimento, mesmo se os anticorpos antigliadina e antiendomísio resultarem negativos

Meta-analysis: The usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides to exclude or diagnose CD

N.Lewis, University of Nottingham, UK

13^o International Coeliac Disease Symposium 2009

- Comparar a sensibilidade e especificidade da peptídeo gliadina desamidada (DPG) com o anticorpo antitransglutaminase (tTG)
- Metanálise de 10 estudos do MEDLINE em out/08, usando o método estatístico Cochrane. Grupo controle composto de 1414 indivíduos e de 774 celíacos sem tratamento
- A sensibilidade da DPG IgA foi 90%, menor do que tTG IgA, que foi de 95% a especificidade de ambas foi similar, na IgA DPG 95,2% e no tTG foi de 96,9%
- Conclusão: Quando comparadas a DPG e tTG como métodos de rastreamento para indivíduos assintomáticos para a DC, deve-se preferir o anticorpo antitransglutaminase

New Gliadin-peptides derived tests in biological follow-up of celiac disease: strong correlation with villous atrophy

L.de Chaisemartin, Paris, France

- Introdução

Na DC, marcadores imunológicos como IgA antitransaminase são ferramentas poderosas para diagnóstico, alcançando a sensibilidade e especificidade de aproximadamente 95%. A utilidade de marcadores sorológicos para acompanhamento da DC se mantém incerto, desde que os mesmos não refletem o dano da mucosa intestinal

Esse estudo avalia marcadores sorológicos que demonstrem boa relação com a presença e grau de lesão da atrofia vilositária

- Métodos

Foram avaliados 76 pacientes com DC nos quais foi realizada biópsia intestinal . Foram testados IgA anti-actin , IgG anti-tTG/GP, IgA e IgG anti-GF-3x, IgA antitransglutaminase nativa e IgG antigliadina nativa.

Foi realizada BID, classificada de acordo com os critérios de Marsh

- Resultados

Das 76 BIDs, 80% apresentavam atrofia vilositária, das quais 31% eram intensas (Marsh IIIb-IIIc)

Marcadores derivados da gliadina (IgG anti-TG/GP e anti-GAF), mostraram maior significância na associação com a presença de atrofia vilositária (especificidade de 100%) e com maior grau de lesão

- Conclusão

Foi demonstrado que os novos marcadores sorológicos derivados da gliadina apresentam forte associação com atrofia vilositária e podem ser ferramentas de escolha para o seguimento de pacientes com DC, reduzindo a necessidade de biópsias de controle.

Kalle Kurppa e col, Finlândia (Gastroenterology 2009; 136: 816-23)

- Estudo prospectivo e randomizado, para avaliar o efeito da intervenção do glúten em indivíduos com suspeita de DC que apresentavam auto-anticorpo antiendomíseo (EMA) positivo e que na BID evidenciavam linfocitose, mas arquitetura vilositária normal

BID foi realizada em 70 pacientes EMA positivos: 23 apresentavam apenas enteropatia moderada (Marsh 1-2). Aleatoriamente distribuídos para continuarem recebendo dieta contendo glúten ou dieta isenta de glúten

- Após 1 ano foram repetidas as avaliações clínicas, sorológicas e histológicas. Um grupo de 47 pacientes com lesões da mucosa do intestino delgado compatíveis com DC (Marsh 3) e submetidos a dieta isenta de glúten serviram como grupo controle enfermo

- No grupo que recebeu dieta contendo glúten (Marsh 1-2) a arquitetura da mucosa intestinal se agravou em todos os indivíduos, e os sintomas persistiram assim como a positividade do EMA. Em contraste, naquele grupo que recebeu dieta isenta de glúten os sintomas desapareceram, os títulos do EMA diminuíram, e a morfologia da mucosa intestinal se normalizou, da mesma forma que ocorreu no grupo controle enfermo. Quando o ensaio clínico terminou todos os indivíduos decidiram adotar uma dieta isenta de glúten
- Conclusão: os indivíduos que apresentaram EMA positivo se beneficiaram com a adoção de uma dieta isenta de glúten, a despeito de não apresentarem atrofia vilositária total. Os resultados dessa pesquisa propõem que os critérios diagnósticos para DC necessitam ser revistos, valorizando os resultados positivos dos marcadores sorológicos EMA e TTG, até então considerados “falso positivos”. Enfatizam que a positividade dos marcadores sorológicos mesmo na ausência de atrofia vilositária é uma indicação para a adoção de uma dieta isenta de glúten

Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease

Alberto Rubio-Tapia et al., *Gastroenterology* , July 2009 (Vol. 137, Issue 1, Pages 373-374)

- **Introdução e Objetivo**

A prevalência histórica e as conseqüências ao longo do tempo de uma DC não diagnosticada são desconhecidas. Foram investigadas as conseqüências ao longo do tempo da DC não diagnosticada e se sua prevalência mudou ao longo de 50 anos

- **Métodos**

Este estudo incluiu 9133 jovens adultos saudáveis da Força Aérea Americana (os dados foram coletados entre 1948 e 1954) e 12768 controles sexos-pareados de 2 coortes feitas no estado de Minnesota. Foram testados os anticorpos transglutaminase e, se alterado, realizado anticorpo antiendomíseo. Sobreviventes foram acompanhados por um período de 45 anos na coorte da Força Aérea. A prevalência de DC não diagnosticada entres as coortes foi comparada

- Resultados

De 9133 indivíduos da coorte da Força Aérea, 14 (0.2%) tinham DC não diagnosticada. Neste estudo durante 45 anos de seguimento, de todas as causas de mortalidade a maior taxa foi em pacientes com DC não diagnosticada, se comparada com pacientes soronegativos (hazard ratio = 3.9; 95% intervalo de confiança, 2.0–7.5; $P < .001$). DC não diagnosticada foi encontrada em 68 (0.9%) indivíduos. A taxa de DC não diagnosticada foi de 4 a 4,5 vezes maior na coorte recente se comparada a coorte da Força Aérea ($P \leq .0001$)

- Conclusão

Durante os 45 anos de seguimento a DC não diagnosticada foi associada aproximadamente com 4 vezes maior de risco de morte. A prevalência de DC não diagnosticada parece ter aumentado drasticamente nos Estados Unidos ao longo de 50 anos

Diagnóstico da Doença Celíaca

- Biópsia de intestino delgado: Padrão ouro para o diagnóstico da DC, os marcadores sorológicos não a substituem.
- Marsh, 1992
 - Estágio 0 (padrão pré-infiltrativo): fragmento sem alterações histológicas e, portanto, considerado normal
 - Estágio I (padrão infiltrativo): a arquitetura da mucosa apresenta-se normal com aumento do infiltrado dos linfócitos intra-epiteliais (LIE)
 - Estágio II (lesão hiperplásica): alargamento das criptas e aumento do número de LIE
 - > Característicos da DC:
 - Estágio III (padrão destrutivo): há presença de atrofia vilositária, hiperplasia críptica e aumento do número de LIE
 - Estágio IV (padrão hipoplásico): atrofia total com hipoplasia críptica, considerada forma possivelmente irreversível.

Marsh

Gradação Histológica da Atrofia Vilositária

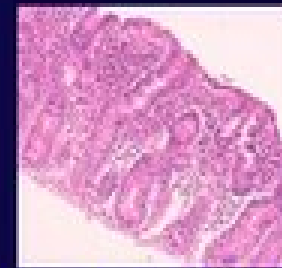
Shiner & Doniach, 1957; Schenk & Klipstein, 1972; Perera et al, 1975; Drut & Cueto Rúa, 2001



Grau 0 Normal: Relação Vilosidade/Cripta (V/C) 3 a 4:1



Grau I Relação V/C 2:1



Grau IV Relação V/C 1:4 (mucosa plana)



Grau II Relação V/C 1:1



Grau III Relação V/C 1:2 a 3 (inversão)

Diagnóstico da Doença Celíaca

Quando repetir a BID e realizar a provocação com o glúten :

- Crianças que realizaram a primeira BID com < 2 anos, pela maior incidência de alergias alimentares e enteropatias ambientais, que também podem ocasionar atrofia vilositária
- Casos com diagnóstico inicial duvidoso, como pacientes em dieta isenta de glúten e que não foram submetidos a BID inicial, nos que apresentaram alterações não características da histologia inicial, nos espécimes inadequados de BID
- Pacientes assintomáticos, nos quais não é possível avaliar a resposta clínica
- Pacientes que questionam se diagnóstico está correto e não estão aderindo completamente a dieta

Tratamento da Doença Celíaca

- Retirada do glúten da dieta
- Mudança importante dos hábitos alimentares dos pacientes
- Excluir de sua alimentação o trigo, centeio , cevada , assim como seus derivados (malte)
- Vacina: Dr. Bob Anderson iniciou em Melbourne, na Austrália, a primeira fase de ensaios clínicos para o desenvolvimento de uma vacina experimental para a doença.

