

Desafios na Investigação de Diarreia Crónica Malabsortiva: Um Caso Clínico

Challenges in the investigation of Chronic Malabsortive Diarrhea: A Case Report

Marta Almeida Ferreira¹, Ana Reinas², José Ramón Vizcaíno Vázquez³, António Marinho²

¹Serviço de Endocrinologia, ²Serviço de Medicina, ³Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Resumo

Apresentamos o caso clínico de uma mulher de 53 anos, com tiroidite de Hashimoto de difícil controlo, hipovitaminose D, hipocalcémia, anemia ferropénica recorrente, poliartrite e alterações frustes dos hábitos intestinais desde há 12 anos. Foi internada por diarreia crónica, com desidratação grave e alterações hidroelectrolíticas daí resultantes. Tinha uma biopsia duodenal prévia negativa para doença celíaca. A pesquisa de HLA DQ2/DQ8 foi negativa. No entanto, após cinco anos de ingestão mantida de glúten, foi novamente realizada uma biopsia duodenal que foi diagnóstica de doença celíaca. A dieta livre de glúten resolveu os sintomas. Nos casos suspeitos de doença celíaca, muitas vezes há discordância entre a clínica, os achados serológicos, histológicos e genéticos, não sendo possível estabelecer um diagnóstico de certeza até ser feita uma nova biopsia duodenal, perante uma dieta mantida com glúten.

Palavras-chave. Malabsorção. Doença Celíaca. Autoimunidade. Tiroidite.

Abstract.

We present a clinical case of a 53 year-old woman suffering from Hashimoto's disease of difficult compensation, hypovitaminosis D, hypocalcaemia, reincident ferropenic anaemia, polyarthritis and changing bowel habits for the last 12 years. She was admitted to hospital with chronic diarrhea leading to dehydration and further electrolyte changes. A previous duodenal biopsy was negative for celiac disease. All serological antibodies related to celiac disease were also negative. Even the HLA DQ2/DQ8 was not present. However, after 5 years of evolution without specific treatment a new duodenal biopsy was diagnostic of Celiac disease and a Gluten free diet resolved the symptoms. When celiac disease is suspected, sometimes there is initial discordance between clinical, serological, histological and genetic findings, and it's not possible to make a definitive diagnosis until after continued gluten ingestion and repetition of a new duodenal biopsy.

Key Words. Malabsorption. Celiac Disease. Autoimmunity. Thyroiditis.

Introdução

A diarreia crónica com malabsorção é uma manifestação frequente de doença intestinal, com um impacto importante na vida diária dos doentes. As suas causas são várias e entre elas a doença celíaca tem um lugar cada vez mais em destaque¹. A doença celíaca (DC), enteropatia crónica por intolerância ao glúten, caracteriza-se por atrofia das vilosidades intestinais e mal-absorção^{2,3}. Resulta da interacção entre factores genéticos (HLA-DQ2; HLA-DQ8), imunológicos e ambientais². Afecta cerca de 1% dos caucasianos^{1,2}.

É uma patologia sistémica que se pode manifestar apenas na idade adulta, mantendo-se silenciosa durante anos²⁻⁵. Apresenta-se mais frequentemente com dor abdominal, diarreia crónica e anemia ferropénica, confundindo-se com síndrome do cólon irritable¹⁻⁵. Podem surgir elevações das transaminases, défices vitamínicos, osteoporose, infertilidade e abortos espontâneos recorrentes^{1,5}. Nos adultos, surgem habitualmente formas atípicas: sintomatologia gastrointestinal ligeira inespecífica e extra-intestinal²⁻⁷. Frequentemente associa-se a outras patologias auto-imunes: diabetes mellitus tipo 1, tiroidite de Hashimoto, doença de Addison, hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite auto-imune e doenças reumáticas sistémicas^{2,5-10}.

É importante o diagnóstico precoce (assente na clínica, serologia, histologia e resposta à dieta sem glúten) e o tratamento atempado, para prevenir complicações da mal-absorção e da evolução da doença não tratada (como o linfoma do intestino delgado)^{2,5,7}. A histologia representa o gold standard para o diagnóstico, apresentando vários padrões: linfocitose intra-epitelial, hiperplasia das criptas e atrofia vilositária²⁻⁷. Em 10% dos casos é difícil estabelecer um diagnóstico seguro, devido à discordância entre os achados serológicos, clínicos e histológicos². A dieta sem glúten conduz a remissão clínico-laboratorial e histológica. As formas graves podem exigir alimentação parentérica e corticoterapia^{5,7}.

Caso Clínico

Mulher de 53 anos, caucasiana, com tiroidite de Hashimoto de difícil controlo (necessidades superiores a 600 µg/dia de levotiroxina) desde 1996, hipovitaminose D, hipocalcémia e artrite crónica seronegativa, sob corticoterapia em baixa dose. Apresentava anemia ferropénica recorrente e alterações inespecíficas dos hábitos intestinais desde há 12 anos. Foi internada no Serviço de Medicina por diarreia crónica com alterações hidroelectrolíticas e acidose metabólica hiperclorémica.

Apresentava quadro de 3 semanas de evolução de diarreia: 10 a 15 dejeções diárias, com agravamento vespertino, acordando de noite, com astenia, anorexia, náuseas e desconforto abdominal

Figura 1. Encurtamento e destruição de vilosidades intestinais com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário no córion evidente. Coloração com hematoxilina-eosina; ampliação 10x.

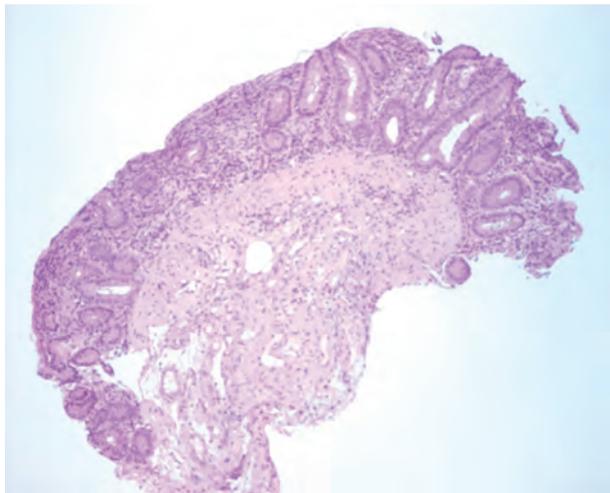
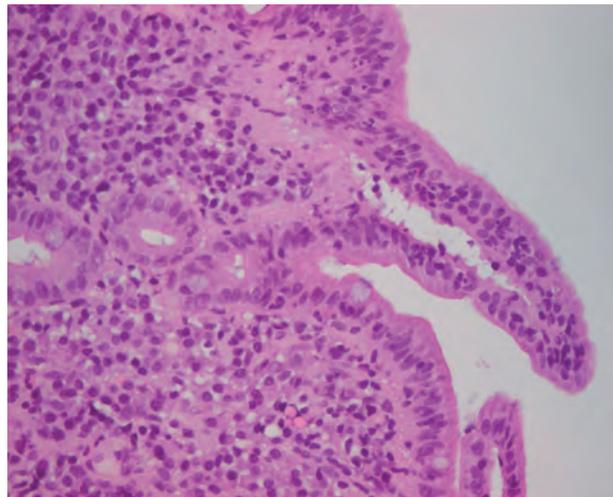


Figura 2. Pormenor de vilosidade, sendo evidente o infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. Coloração com hematoxilina-eosina; ampliação 40x.



difuso. Apresentava-se desidratada, taquicárdica e hipotensa, com abdómen doloroso à palpação profunda do epigastro e hipogastro e aumento dos ruídos hidro-aéreos.

Análiticamente detectaram-se as alterações apresentadas na Tabela 1. A análise das fezes evidenciou diarreia secretora, com malabsorção. O estudo imunológico revelou anticorpos IgA anti-gliadina, anti-reticulina, anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual negativos (excluído défice de IgA). A TAC abdominal mostrou ansas intestinais distendidas, preenchidas por abundante quantidade de líquido. A colonoscopia total e a endoscopia digestiva alta não mostraram alterações macroscópicas, mas o estudo histológico da biópsia duodenal realizada na terceira porção do duodeno (recolhidas

5 amostras) demonstrou aspectos compatíveis com doença celíaca (Fig. 1 e 2). A pesquisa de HLA-DQ2 e DQ8 por PCR foi negativa. Iniciou-se dieta sem glúten e fez-se reposição hidroelectrolítica. A doente teve alta medicada com vitamina D, cálcio, levotiroxina, corticoterapia habitual e dieta sem glúten. Seis meses depois, apresentava-se assintomática, sem défices nutricionais e eutiroideia com 300 µg/dia de levotiroxina.

Discussão

A DC passou de doença específica de órgão com manifestações sistémicas descritas secundariamente a doença sistémica com espectro clínico alargado e sintomatologia digestiva discreta^{2,4,5}. A doente apresentava manifestações do que poderiam ser formas atípicas da doença desde 1996: anemia ferropénica recorrente; hipovitaminose D e hipocalcémia; hipotiroidismo de difícil controlo; alterações discretas dos hábitos intestinais. De facto, o estudo de DC já tinha sido feito 5 anos antes, tendo sido afastada por marcadores imunológicos negativos e histologia duodenal normal. No entanto, estudos demonstram que em casos com primeira biópsia normal e persistência de ingestão de glúten, a DC pode vir a manifestar-se histologicamente mais tarde – uma biópsia normal não exclui definitivamente o diagnóstico^{2,3-5}. Além disso, a doença não compromete o intestino de maneira uniforme e as alterações podem ser muito discretas^{2,3}, de maneira que esta primeira biópsia podia ser apenas um falso negativo (foi realizada noutra instituição e por isso não foi possível ter acesso às lâminas para revisão).

Os testes serológicos disponíveis apresentam bons níveis de sensibilidade e especificidade – a sensibilidade dos anticorpos anti-endomísio e anti-transglutaminase ultrapassa os 90%^{2,3}. No entanto, podem surgir falsos negativos que podem chegar aos 10%, nomeadamente nas enteropatias ligeiras, em casos de doença arrastada e quando há défice de IgA ou quando a

Tabela 1. Resultados dos estudos analíticos efectuados à admissão da doente.

Parâmetro	Resultado	Valores de referência
Leucócitos	8.700	4.000-11.000 células/µL
Hemoglobina	15,6	12-15 g/dL
Plaquetas	406.000	150.000-400.000 células/µL
Glicose	107	70-105 mg/dL
Creatinina	1,76	0,5-0,9 mg/d
Ureia	55	10-50 mg/dL
Sódio	130	135-145 mmol/L
Potássio	3,25	3,5-5 mmol/L
Cloro	108	95-105 mmol/L
AST	38	10-30 U/L a 37°
ALT	49	10-36 U/L a 37°
Vitamina D	33,5	50-80 nmol/L
Vitamina A	0,74	1,05-2,27 µmol/L
Proteínas totais	5,6	6,4-8,3 g/dL
Albumina	2,9	3,5-5 g/dL
PCR	16,81	0,0-5,0 mg/L

AST: Aspartato aminotransferase. ALT: Alanina aminotransferase. PCR: Proteína C Reactiva

dieta é pobre em glúten^{1,2,5}. Assim, níveis normais de anticorpos não excluem definitivamente o diagnóstico. Além disso, estudos prospectivos têm demonstrado que pode haver seroconversão ao longo da vida, por isso, doentes que inicialmente sejam seronegativos, podem vir a positivar no futuro³. No caso da doente apresentada, podem existir várias causas para os seus anticorpos serem negativos: na primeira vez que foram pesquisados poderia ter apenas uma enteropatia ligeira; na segunda vez, estava sob corticoterapia. Além disso, perante a diarreia, podia ter adquirido hábitos alimentares diferentes e pobres em glúten. Apesar de ter sido afastado o défice de IgA nesta doente, uma vez que esta é frequente nos doentes com DC^{1,2}, dever-se-ia ter doseado as formas IgG destes anticorpos, excluindo assim mais uma causa de falsos negativos. A histologia permanece o gold standard do diagnóstico¹⁻⁷. Deve ser feita biopsia nos doentes com clínica sugestiva, independentemente da serologia, e nos assintomáticos com anticorpos positivos^{5,11}. A melhoria ou eventual resolução clínica, laboratorial e histológica, no decurso da restrição de glúten, confirmam o diagnóstico¹⁻³. Apesar das alterações histológicas não serem específicas¹⁻³, perante uma clínica sugestiva, permitem um diagnóstico de presunção, sendo que este pode ser favorecido se houver uma resposta clínica à dieta sem glúten², como no caso ilustrado.

Cerca de 90-95% dos doentes expressam moléculas do complexo major de histocompatibilidade (HLA) da classe II DQ2. Os restantes expressam maioritariamente o haplotipo DQ8². No entanto, estima-se que estes genes contribuem apenas para 40% do componente hereditário da doença⁵, estando identificados cerca de 36 genes não HLA que conferem susceptibilidade à DC^{2,3}. A tipagem HLA pode contribuir para a exclusão do diagnóstico em situações duvidosas, pelo seu alto valor preditivo negativo (virtualmente de 100%), mas não tem importância perante anticorpos positivos^{2,3}. Ou seja, perante baixa probabilidade de DC com anticorpos negativos, a ausência de HLA-DQ2/DQ8, torna o diagnóstico improvável^{2,3,6}. No presente caso, a biopsia duodenal era compatível com DC e houve uma resposta clínica à dieta sem glúten. Não existem descritos casos de DC sem os genes HLA-DQ2/DQ8. No entanto, na doente apresentada, não se pode excluir definitivamente este diagnóstico.

A associação entre DC e outras doenças auto-imunes é incontestável, particularmente com as da tiróide, nomeadamente a tiroidite de Hashimoto, com taxas de prevalência entre 3,3

e 8%^{9,12}. A coexistência destas doenças pode explicar-se por uma predisposição genética comum. A produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias em resposta à exposição ao glúten, a permeabilidade aumentada pela lesão da mucosa, reacções cruzadas de anticorpos e mimetismo antigénico, são outros mecanismos que podem estar subjacentes à existência de outros anticorpos identificados nos doentes celíacos^{9,12,13}, que diminuem com dieta sem glúten¹².

De acordo com diversos estudos, deve rastrear-se DC nos doentes com autoimunidade tiroideia, nomeadamente sob a forma de Tiroidite de Hashimoto e vice-versa⁸⁻¹⁴. O tratamento da DC diminui a probabilidade de desenvolver outras condições auto-imunes ao longo da vida, as complicações associadas e, no caso de coexistência de hipotiroidismo, melhora o seu controlo, reduzindo as necessidades de levotiroxina^{8,10,12}.

Apresentamos o presente caso pela sua complexidade e para lembrar que todos os métodos complementares de diagnóstico têm limitações, de modo que a combinação de vários, em associação com prova terapêutica, poderá ser uma forma aceitável de abordar o espectro das doenças que cursam com diarreia crónica malabsortiva, nomeadamente a DC^{2,4}.

Bibliografia

- Murray JA, Rubio-Tapia A. Diarrhoea due to small bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(5): 581-600
- Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2007; 357(17): 1731-43
- Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2012; 367(25): 2419-26
- Heredia C, Castro F, Palma J. Enfermedad celíaca del adulto. *Rev Med Chile.* 2007; 135: 1186-94
- Nobre SR, Silva T, Cabral JEP. Doença Celíaca Revisitada. *J Port Gastroenterol.* 2007; 14: 184-93
- Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 987-95
- Silva E, Marcelino P. Doença celíaca do adulto: um caso representativo dos novos conceitos da doença. *Medicina Interna.* 2004, 11(1): 31-36
- Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clin Med Res.* 2007; 5(3): 184-92
- Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. *Endocr Rev.* 2002; 23(4): 464-83
- Silva CMS, Souza MVL. Hipotiroidismo Autoimune Refractário a Altas Doses de Levotiroxina e Hipocalcemia Grave. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(4): 599-603
- Emami MH, Kouhestani S, Karimi S, Baghaei A, Janghorbani M, Jamali N, et al. Frequency of celiac disease in adult patients with typical or atypical malabsorption symptoms in isfahan, iran. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:106965
- Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M et al. Prevalence of Coeliac Disease in Patients with Thyroid Autoimmunity. *Horm Res.* 1999; 51: 124-27
- Berti I, Trevisiol C, Tommasani, A Città A, Neri E, Geatti O et al. Usefulness of Screening Program of Celiac Disease in Autoimmune Thyroiditis. *Dig Dis Sci.* 2000; 45(2): 403-06
- Marwaha RK, Garg MK, Tandon N, Kanwar R, Narang A, Sastry A, et al. Glutamic acid decarboxylase (anti-GAD) & tissue transglutaminase (anti-TTG) antibodies in patients with thyroid autoimmunity. *Indian J Med Res.* 2013;137(1):82-6