



bsbm
brasíliamedica

ESTUDO DE CASO

ARTRITE, HEPATITE E POSSIVELMENTE INFERTILIDADE COMO EXPRESSÕES DE DOENÇA CELÍACA

BERNARDO MATOS DA CUNHA¹ E ALEXANDRE CURVELO CALDAS²

RESUMO

A doença celíaca é enteropatia inflamatória associada à ingestão de glúten, que pode estar associada a várias manifestações extraintestinais, incluindo-se artrite. O caso em questão se trata de paciente feminina, de 49 anos, com diarreia crônica intermitente, poliartralgia inflamatória, elevação de transaminases e infertilidade, com o diagnóstico de doença celíaca. Foi introduzido tratamento com dieta isenta de glúten, teve remissão completa da diarreia e parcial das manifestações hepáticas e articulares.

Palavras-chave. Doença celíaca; artrite; hepatite; infertilidade.

ABSTRACT

ARTHRITIS, HEPATITIS AND POSSIBLE INFERTILITY AS MANIFESTATIONS OF CELIAC DISEASE

Celiac disease is an inflammatory enteropathy that is related to gluten ingestion. Several extraintestinal manifestations can occur, including arthritis. The reported case is about a female patient, 49 years old, with chronic diarrhea, inflammatory polyarticular pain, hepatocellular enzymes elevation and infertility. After investigation, diagnosis of celiac disease was performed. She was treated with gluten free diet and evolved to complete remission of diarrhea and partial remission of hepatic and joint manifestations.

Key words. Celiac disease; arthritis; hepatitis; infertility

INTRODUÇÃO

A doença celíaca é enteropatia inflamatória associada à ingestão de glúten. Investigações epidemiológicas mais recentes mostram que a prevalência da doença na população geral é muito maior do que se imaginava, estando de 1:273 a 1:1.000 indivíduos brasileiros.¹ A maioria dos casos se apresenta de forma oligossintomática ou assintomática.

Além das manifestações intestinais clássicas de diarreia, a doença celíaca pode estar associada a uma miríade de manifestações sistêmicas, como alterações neuropsiquiátricas, artrite, hepatite, infertilidade, anemia, osteomalácia, hipoesplenismo, nefropatia por IgA e hemossiderose pulmonar idiopática,² algumas delas explicáveis pela disabsorção e outras supostamente por mecanismos autoimunes ainda pouco explicados.

RELATO DE CASO

Mulher de 49 anos, branca, natural do Rio de Janeiro, residente em Brasília-DF, foi admitida no Hospital Sarah-Brasília em 2009 para investigação de poliartralgia crônica. Cinco anos antes, teve poliartralgia inflamatória, acometendo articulações interfalangianas proximais das mãos, metatarsofalangianas à direita e cotovelos, com períodos de exacerbação e acalmia, acompanhada de rigidez matinal de aproximadamente uma hora e meia. Concomitantemente, apresentou diarreia, que geralmente se manifestou em dias alternados com aproximadamente três a quatro evacuações ao dia de fezes líquidas, sem sangue, muco ou gordura, acompanhada de dor abdominal do tipo cólica que tinha alívio após a evacuação. Negou síndrome seca, alopecia, eritema malar, úlceras orais, dor torácica, dispneia, fraqueza muscular,

¹Médico, especialista em reumatologia pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. Clínica Médica, Hospital Sarah-Brasília, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Brasil

²Médico, especialista em terapia intensiva pela Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva. Clínica Médica, Hospital Sarah-Brasília, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Brasil

Correspondência: Bernardo Matos da Cunha. Hospital Sarah. SMHS quadra 301, bloco A, CEP 70.335-901, Brasília-DF. Telefone: 61 33191549. Fax: 61 33191222. Internet: bmcunha@sarah.br.

Recebido em 3-8-2011. Aceito em 10-9-2011.

fenômeno de Raynaud, alterações cutâneas e história prévia de hanseníase.

Como antecedentes, relatou ter tireoidite de Hashimoto sem tratamento no momento e endometriose. Apesar de muitas tentativas, não conseguiu engravidar, mesmo com tratamento de indução da ovulação e diversas cirurgias. No momento da avaliação, informou estar no climatério. Sua mãe e sua irmã também são portadoras de doença autoimune da tireoide e, sua tia, de artrite reumatoide. Negou etilismo. Relatou não fazer uso de substâncias ilícitas ou de fitoterápicos.

Ao exame físico, a paciente encontrava-se eutrófica, sem alterações à ectoscopia, aparelhos cardiovascular e respiratório, abdome e membros inferiores sem anormalidades. A única alteração encontrada foi artrite na segunda e na terceira articulações

interfalangianas proximais bilateralmente. Os resultados de alguns exames laboratoriais estão na tabela. Observou-se elevação das enzimas hepatocelulares e da fosfatase alcalina, e as investigações para hepatites virais, esteato-hepatite e hepatite autoimune resultaram negativas. O fator reumatoide e o anti-corpo anti-CCP foram negativos. Havia sinais de disabsorção, com redução do ácido fólico, da ferritina, saturação de transferrina e 25-OH-vitamina D, mas a pesquisa de gordura fecal, elementos anormais nas fezes e a coprocultura foram negativas. A concentração de HDL-colesterol encontrava-se baixa. Entretanto, observaram-se concentrações normais de glicose (89 mg/dL; valores de referência – VR: até 100 mg/dL); creatinina (0,75 mg/dL; VR: 0,4–1,2 mg/dL), colesterol total (169 mg/dL; VR: < 200

Tabela. Resultados dos exames laboratoriais da paciente em estudo

Exames	Admissão	3 meses	4 meses	7 meses	2 anos
Hematócrito (%) VR: 37–49%	41	-	-	46	44
Hemoglobina (g/dL) VR: 11,5–16 g/dL	13,7	-	-	15,7	15
Leucócitos (cél./mm ³) VR: 4.500–13.500 células/mm ³	5.900	-	-	5.100	7.230
Plaquetas (mm ³) VR: 130.000–400.000/mm ³	257.000	-	-	200.000	243.000
AST (U/L) VR: < 31 U/L	79	-	-	38	-
ALT (U/L) VR: < 32 U/L	139	-	-	62	-
TSH (μUI/mL) VR: 0,4–4,0 μUI/mL	3,13	5,02	-	-	-
T4 livre (μUI/mL) VR: 0,8–1,9 μUI/mL	1,0	-	-	-	-
HDL-colesterol (mg/dL) VR: > 40 mg/dL	29	-	-	-	-
Ácido fólico (ng/mL) VR: 3–17 ng/mL	-	1,8	-	-	10,1
Ferritina (ng/mL) VR: 13–150 ng/mL	-	-	4,22	-	70
Saturação da transferrina (%) VR: 15–50%	-	10	-	-	26
25-OH-vitamina D (ng/mL) VR: 14–60 ng/mL	-	-	5	-	16,9
VHS (mm – 1ª hora) VR: < 20 mm – 1ª hora	13	27	-	-	5
Proteína C-reativa (mg/dL) VR: < 0,5 mg/dL	< 0,3	< 0,3	-	-	< 0,3

VR – valores de referência. AST – aspartato aminotransferase. ALT – alanina aminotransferase. TSH – hormônio tireotrófico. VHS – velocidade de hemossedimentação.



mg/dL); LDL-colesterol (130 mg/dL; VR: < 130 mg/dL); triglicerídios (51 mg/dL; VR: < 150 mg/dL); gamaglutamiltransferase (24 UI/L; VR: < 30 U/L); tempo de protrombina (91%; VR: > 70%) e vitamina B12 (307 pg/mL; VR: 183–982 pg/mL). O sumário de urina estava dentro da normalidade.

A radiografia das mãos revelou redução pequena do espaço articular das interfalangianas proximais e aumento da densidade de partes moles periarticular, mas não houve sinais de erosões. A radiografia de tórax não mostrou alterações.

No momento da consulta, a doente apresentou-se com síndrome articular, poliartrite simétrica, síndrome intestinal, com diarreia e sinais de disabsorção e síndrome hepática, elevação de transaminases. Assim, foram considerados os diagnósticos de doença celíaca e doença inflamatória intestinal. A pesquisa de anticorpo antiendomísio foi positiva, e a de antitransglutaminase tissular teve altos títulos de 111,7 U/mL (VR < 20 U/mL). Com isso, realizou-se biópsia de mucosa jejunal pelo gastroenterologista. O exame histopatológico mostrou jejunité linfocítica intraepitelial grau IIIc ou destrutiva pela classificação de Marsh modificada, que corresponde a atrofia vilositária total.³

Após a confirmação do diagnóstico de doença celíaca, foi iniciada dieta isenta de glúten e encaminhada para acompanhamento especializado. Para as dores articulares, foi mantida apenas dipirona. Após um ano, foi reavaliada em nosso serviço, apresentando resolução da diarreia. Houve melhora acentuada do quadro, mas não completa, com diminuição do teor sérico das enzimas hepáticas e elevação do hematócrito e hemoglobina. Teve também melhora parcial do quadro articular, não apresentou mais rigidez ou edema articular, mas persistiu com dores nas interfalangianas proximais.

DISCUSSÃO

A doença celíaca do adulto tem sido mais diagnosticada do que anteriormente, após a melhora dos métodos diagnósticos¹ e o aumento do grau de suspeição para a doença. Mais do que uma doença restrita ao intestino, trata-se de distúrbio multissistêmico, no qual algumas manifestações não se justificam pela síndrome disabsortiva e tem causa pouco compreendida.

Dentre as manifestações extraintestinais, o acometimento osteoarticular pode ocorrer em 26% dos casos,³ podendo assumir várias formas, sendo mais comum oligoartrite ou poliartrite assimétrica e acometimento axial ou das articulações sacroilíacas, muito semelhante ao acometimento das

espondiloartrites, mas também há casos de poliartrite simétrica de pequenas articulações. Na maioria dos casos, não há positividade do fator reumatoide, e as alterações nas radiografias simples se restringem a redução do espaço articular e aumento de partes moles sem erosões,⁴ como foi o caso da assistida em questão. No entanto, nas articulações sacroilíacas podem ser encontradas lesões de qualquer gravidade.⁵

Em geral, as manifestações articulares apontam excelente resposta à dieta isenta de glúten,⁵⁻⁹ na maioria das vezes evoluindo para a remissão, mas, no caso dessa paciente, a resposta tem sido mais lenta. Um motivo a ser considerado para a resposta parcial é adesão parcial à dieta isenta de glúten. Nesse caso, podem ser utilizadas novas dosagens de anticorpos antitransglutaminase ou mesmo novas biópsias como monitoramento do tratamento.²

Nos casos de acometimento articular, dada a associação frequente entre doenças autoimunes, é recomendável afastar outros diagnósticos diferenciais, como artrite reumatoide, síndrome de Sjögren e as espondiloartrites, principalmente a associada à doença inflamatória intestinal, que pode ter curso clínico muito semelhante à doença celíaca, com diarreia e alterações hepáticas. No caso em questão, apesar da similaridade de apresentação com artrite reumatoide, o quadro estava se manifestando, havia cinco anos, sem tratamento, com evolução muito branda, sem erosões ou deformidades. Além disso, teve fator reumatoide e anticorpo anti-CCP negativos e não houve queixa de síndrome seca ou de qualquer outro acometimento sistêmico além dos já relatados. Por fim, houve resposta parcial à dieta isenta de glúten, que foi considerada satisfatória pela paciente, não sendo necessário nenhum tratamento anti-inflamatório ou imunomodulador adicional.

Por outro lado, dentre os casos de poliartrite ou espondiloartrite indiferenciada, a doença celíaca faz parte do rol de diagnósticos diferenciais, sendo necessária busca ativa, mesmo nos casos sem sintomas intestinais, utilizando-se para isso os anticorpos antitransglutaminase tissular e ou antiendomísio para uma investigação não invasiva. É possível que a doença celíaca esteja sendo subdiagnosticada pelos reumatologistas como causa de artrite, dada a prevalência da doença, dada a frequência de manifestações articulares nessa população e dado o caráter subclínico que a doença assume em alguns casos, um aspecto que motivou este relato de caso.

A saúde óssea é outro ponto que merece a atenção do reumatologista durante o tratamento, pois

frequentemente os doentes vêm a sofrer redução da densidade mineral óssea, secundária a hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário.²

A elevação de transaminases associada à doença celíaca é frequente, ocorrendo em 40% a 54% dos casos, podendo cursar com manifestações clássicas ou de forma isolada. Por outro lado, a doença celíaca é responsável por 9% dos casos de elevação crônica inexplicada de transaminases.¹⁰ O prognóstico geralmente é bom, mas, em alguns casos, ocorre a evolução para cirrose. A resposta à dieta isenta de glúten ocorre de forma satisfatória em 75% a 95% dos casos, como ocorrido no nosso caso, tendo em alguns casos havido resolução de alterações histológicas avançadas.

Não se pode garantir que a infertilidade da paciente se deva à doença celíaca, pois ela era portadora de endometriose, a segunda maior causa de infertilidade feminina em países desenvolvidos.¹¹ No entanto, mesmo após múltiplos tratamentos da doença, a doente não conseguiu engravidar. Outra possibilidade é de a doença celíaca ter sido um fator, se não o principal, contribuinte para o problema. Infelizmente, como a paciente se encontra no climatério, não haverá possibilidade de observar se ocorreria resposta à dieta isenta de glúten também nesse sentido.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nada a declarar pelo autores.

REFERÊNCIAS

1. Koehne VB, Bahia M, Lanna CC, Pinto MR, Bambirra EA, Cunha AS. Prevalence of serological markers

for celiac disease (IgA and IgG class anti gliadin antibodies and IgA class antiendomysium antibodies) in patients with autoimmune rheumatologic diseases in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2010;47:250-6.

2. Schuppan D, Dieterich W. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults [acesso 18 março 2010]. Disponível em: www.uptodate.com.

3. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1314-8.

4. Nobre SR, Silva T, Cabral JEP. Doença celíaca revisitada. *J Port Gastroenterol.* 2007;14:184-93.

5. Vereckei E, Mester A, Hodinka L, Temesvári P, Kiss E, Poór G. Back pain and sacroiliitis in long-standing adult celiac disease: a cross-sectional and follow-up study. *Rheumatol Int.* 2010;30:455-60.

6. Bagnato GF, Quattrocchi E, Gulli S, Giacobbe O, Chirico G, Romano C, et al. Unusual polyarthritis as a unique clinical manifestation of coeliac disease. *Rheumatol Int.* 2000;20:29-30.

7. Ozyemisci-Taskiran O, Cengiz M, Atalay F. Celiac disease of the joint. *Rheumatol Int.* 2011;31:573-6.

8. Bourne JT, Kumar P, Huskisson EC, Mageed R, Unsworth DJ, Wojtulewski JA. Arthritis and coeliac disease. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:592-8.

9. Pinals RS. Arthritis associated with gluten-sensitive enteropathy. *J Rheumatol.* 1986;13:201-4.

10. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology.* 2007;46:1650-8.

11. WHO Technical Report Series, Number 820. Report of a WHO Scientific Group; Recent Advances in Medically Assisted Conception; 1992 [acesso 10 agosto 2011]. Disponível em: whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_820.pdf.