

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

LUIZ ROBERTO DE OLIVEIRA

**DOENÇA CELÍACA NAS DOENÇAS
NEUROLÓGICAS DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

BELO HORIZONTE

2007

LUIZ ROBERTO DE OLIVEIRA

**DOENÇA CELÍACA NAS DOENÇAS
NEUROLÓGICAS DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE**

Tese apresentada ao Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Penna.

Belo Horizonte
FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
2007

Oliveira, Luiz Roberto de.
O48d Doença celíaca nas doenças neurológicas da criança e do
adolescente [manuscrito]. / Luiz Roberto de Oliveira. - - Belo
Horizonte:
2007.
120 f.

Orientador: Francisco José Penna.
Área de concentração: Saúde da Criança e do
Adolescente.
Linha de pesquisa: Diarréia e Má-Absorção.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade
de Medicina.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Penna

Vice-Reitor: Prof^a. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de pós-graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Pediatria:

Prof^a. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Carlos Faria dos Santos Amaral

Colegiado do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde - área de concentração em saúde da criança e do adolescente:

Coordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Professores:

Ana Cristina Simões e Silva

Francisco José Penna

Ivani Novato Silva

Lincoln Marcelo Silveira Freire

Marco Antônio Duarte

Regina Lunardi Rocha

Representante discente: Ludmila Teixeira Fazito Rezende

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Francisco José Penna, pela orientação neste trabalho.

À Professora Magda Bahia, pela realização das pesquisas de anticorpos e biopsias.

Ao Professor Eugênio Goulart, pela análise estatística e pela paciência.

Aos colegas e funcionários do Departamento de Pediatria, pelo apoio.

Ao acadêmico João Neves, pela ajuda no banco de dados.

À minha esposa, pela tolerância com os papéis e cópias espalhados pela casa e por ouvir minhas freqüentes reclamações.

Aos meus filhos, Giselle e Ivo, pela inestimável ajuda na construção deste trabalho.

À Tânia Sena, pela disponibilidade e auxílio.

RESUMO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia inflamatória crônica que ocorre em pessoas geneticamente predispostas e se caracteriza por lesão reversível da mucosa do intestino delgado provocada por intolerância permanente ao glúten da dieta. Sensibilidade ao glúten é um estado de resposta imunológica exagerada ao glúten ingerido em indivíduos geneticamente suscetíveis. Ocorre em numerosas condições clínicas, mesmo na ausência de enteropatia. O fator unificante é a retirada do glúten, que alivia os sintomas em número significativo de pessoas com doenças associadas ao mesmo. Anticorpos anti gliadina e antiendomísio são marcadores da doença celíaca não tratada. O uso desses marcadores para rastreamento revelou que a frequência da DC em indivíduos sem sintomas é alta. Complicações neurológicas são manifestações incomuns da DC. Uma alta frequência de anticorpos anti gliadina foi demonstrada em pacientes adultos com disfunção neurológica de causa indeterminada. Tendo em vista que disfunção neurológica pode ocorrer na DC, neste estudo investigou-se se existe associação entre ela e doenças neurológicas de causa desconhecida na criança e no adolescente e a prevalência de anticorpos celíacos nesses pacientes. Avaliaram-se os anticorpos antiendomísio e anti gliadina IgA e IgG em 245 pacientes neurológicos divididos em dois grupos. Tiveram-se 146 pacientes com doenças neurológicas de causa desconhecida apesar de investigação completa (grupo 1) e 99 com diagnóstico neurológico de causa específica (grupo 2). Anticorpos positivos foram encontrados em 10 pacientes (6,8%) do grupo 1: seis tiveram somente anticorpos anti gliadina, dois somente anticorpos antiendomísio e dois ambos os tipos de anticorpos. Três pacientes (3%) do grupo 2 tiveram anticorpos anti gliadina positivos. Nenhum indivíduo desse grupo teve anticorpos antiendomísio positivos. Biópsia intestinal em sete dos 10 pacientes com anticorpos positivos do grupo 1 (sem diagnóstico específico) mostrou evidência histológica de DC em um (0,7%), achados inespecíficos em quatro (2,7%) e ausência de lesão em dois (1,4%). Nenhum do grupo 2 (diagnóstico específico) teve evidência histológica de DC na biópsia intestinal. Estes dados sugerem que, diferentemente de estudos feitos em adultos, não há associação entre disfunção neurológica de causa desconhecida em pacientes pediátricos e a doença celíaca, portanto, rastreamento para essa enfermidade não deve ser rotineiramente incluído na avaliação diagnóstica de todas essas crianças.

Palavras-chave: Doença celíaca; Gliadina; Doenças do sistema nervoso.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a chronic inflammatory enteropathy that occurs in genetically predisposed individuals and is characterized by reversible small intestine mucosal damage caused by permanent intolerance to dietary gluten. Gluten sensitivity is a state of heightened immunological responsiveness to ingested gluten in genetically susceptible individuals. Occurs in numerous clinical conditions even in the absence of enteropathy. The unifying factor is that withdrawal of gluten mitigates symptoms in a significant number of individuals with these gluten associated diseases. Antigliadin and antiendomysium antibodies are markers of untreated CD. The use of these markers in screening has revealed the frequency of CD among symptoms-free individual to be high. Neurological complications are unusual manifestations of CD. A high frequency of antigliadin antibodies was demonstrated in adult patients with neurological dysfunction of unknown cause. Since neurological dysfunction can occur in CD, in this study we investigated if there's association among CD and neurological disorders of unknown cause in children and adolescents and the prevalence of celiac antibodies in this patients. We estimated the serum antiendomysium and IgA and IgG antigliadin antibodies in 245 neurological patients who were divided in two groups. There were 146 patients with neurological disorders of unknown cause despite complete investigation (group 1) and 99 patients with neurological diagnosis with specific causes (group 2). Positive titres of antibodies were evident in 10 patients (6,8%) from group 1: six had only antigliadin antibodies, two only antiendomysium antibodies and two both antibodies titres. Three (3,0%) patients from group 2 were found to have positive titres of antigliadin antibodies. No patient from this group had positive antiendomysium antibodies. Small intestine biopsy in seven out of 10 antibodies positive from group 1 (with no specific diagnosis) revealed histological evidence of CD in one (0,7%), no specific findings in four (2,7%) and no lesion in two (1,4%). No patient from group 2 (specific diagnosis) had histological evidence of CD in intestinal biopsy. Our findings suggest that, different from studies performed in adults, there is no relationship between neurological dysfunction of unknown cause in pediatric patients and CD, thus screening for this disease does not be routinely included in the diagnostic evaluation of all these children.

Keywords: Celiac disease; Gliadin; Neurological disorders.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAA	Anticorpo antiactina
AAJ	Anticorpo antijejuno
AAT	Anticorpo antitransglutaminase tissular
AGA	Anticorpo antigliadina
AGAA	Anticorpo imunoglobulina A antigliadina
AGAG	Anticorpo imunoglobulina G antigliadina
ARA	Anticorpo anti-reticulina
ATP	Adenosina trifosfato
ATT	Anticorpo antitransglutaminase
CAA	Células apresentadoras de antígenos
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPH	Complexo principal histocompatibilidade
DC	Doença celíaca
DH	Dermatite herpetiforme
DIG	Dieta isenta de glúten
DM1	Diabetes tipo 1
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DNPM	Desenvolvimento neuropsicomotor
DP	Desvio-padrão
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ELISA	<i>enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
EMA	Anticorpo endomísio
ER	Espru refratário
ESPGA	Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica
ESPGAM	Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição
EUA	Estados Unidos da América
HC	Hospital das Clínicas
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno de histocompatibilidade humana

IC	Intervalo de confiança
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LIE	Linfócito intra-epitelial
NASPGHAN	Sociedade Norte-americana de Gastroenterologia Hepatologia e Nutrição Pediátricas
PAS	Ácido periódico <i>Schiff</i>
RIE	Radioimunoensaio
SNC	Sistema nervoso central
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDAH	Transtorno por déficit de atenção e hiperatividade
TG2	Transglutaminase tissular
TG3	Transglutaminase epidérmica
TGT	Transglutaminase tissular
TGTh	Transglutaminase tissular humana
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes com distúrbios neurológicos de causa desconhecida (grupo 1) e de causa conhecida (grupo 2) segundo sexo e cor.....	70
Tabela 2 – Comparação das medianas e das médias de idade e duração da doença nos pacientes com distúrbio neurológico de causa desconhecida (grupo 1) e de causa conhecida (grupo 2).....	70
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico nos grupos 1 (n=146) e no grupo 2 (n=99).....	72
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes de acordo com queixas gastrintestinais nos grupos 1 (distúrbios neurológicos de causa desconhecida) e 2 (distúrbios neurológicos de causa conhecida).....	73
Tabela 5 – Número de pacientes com anticorpos positivos nos grupos 1 (causa desconhecida) e 2 (causa conhecida).....	73
Tabela 6 – Distribuição dos pacientes com anticorpos positivos nos grupos 1 (causa desconhecida) e 2 (causa conhecida) de acordo com o sexo, a cor, a idade e a duração da doença.....	74
Tabela 7 – Distribuição dos pacientes anticorpos positivos dos grupos 1 (causa desconhecida) e 2 (causa conhecida).....	75
Tabela 8 – Associação dos achados histológicos de biopsia e diagnósticos nos sete pacientes do grupo 1 (causa desconhecida).....	76
Tabela 9 – Associação dos achados histológicos de biopsia e diagnósticos nos três pacientes do grupo 2 (causa conhecida).....	76

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Doença celíaca.....	14
2.1.1 Conceito.....	14
2.1.2 Histórico.....	14
2.1.3 Epidemiologia.....	20
2.1.4 Etiologia.....	21
2.1.4.1 Fatores genéticos.....	21
2.1.4.2 Fatores ambientais.....	22
2.1.5 Patogênese.....	24
2.1.5.1 Resumo da etiopatogênese.....	27
2.1.6 Quadro clínico.....	27
2.1.7 Doenças associadas.....	31
2.1.8 Diagnóstico.....	32
2.1.8.1 Testes sorológicos.....	32
2.1.8.2 Biopsia e histopatologia.....	37
2.1.8.3 Testes laboratoriais.....	40
2.1.8.4 Estudo por imagem.....	41
2.1.8.5 Endoscopia.....	42
2.1.9 Abordagem diagnóstica.....	42
2.1.9.1 Diagnóstico diferencial.....	44
2.1.10 Tratamento.....	44
2.1.11 Complicações.....	47
2.1.12 Prognóstico.....	49
2.2 Doença celíaca e enfermidades neurológicas.....	49
2.2.1 Introdução.....	49
2.2.2 Histórico.....	50
2.2.3 Epidemiologia.....	51
2.2.4 Distúrbios neurológicos em pacientes com doença celíaca.....	52
2.2.5 Doença celíaca oculta e sensibilidade ao glúten em pacientes com distúrbios neurológicos.....	54

2.2.6 Patogênese.....	57
2.2.7 Diagnóstico.....	60
2.2.8 Tratamento.....	61
3 OBJETIVOS.....	62
3.1 Objetivo geral.....	62
3.2 Objetivos específicos.....	62
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	63
4.1 Pacientes.....	63
4.1.1 Critérios de inclusão.....	63
4.1.2 Critérios de exclusão.....	63
4.1.3 Amostra.....	64
4.2 Métodos.....	65
4.2.1 Marcadores sorológicos.....	65
4.2.1.1 Determinação dos anticorpos classes IgA e IgG anti gliadina.....	65
4.2.1.2 Determinação dos anticorpos antiendomísio.....	66
4.2.1.3 Determinação da IgA sérica.....	67
4.2.2 Biopsia intestinal.....	67
4.3 Aspectos éticos.....	68
4.4 Análise estatística.....	68
5 RESULTADOS.....	69
5.1 Pacientes.....	69
5.2 Diagnósticos.....	71
5.3 Queixas gastrintestinais.....	72
5.4 Anticorpos.....	73
5.5 Biopsia.....	75
5.6 Dosagem de IgA.....	77
6 DISCUSSÃO.....	78
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
8 CONCLUSÕES.....	88
REFERÊNCIAS.....	89
APÊNDICES E ANEXO.....	116

1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) ou enteropatia sensível ao glúten é uma doença inflamatória auto-imune do intestino delgado, precipitada pela ingestão do glúten, em pessoas geneticamente suscetíveis. A exclusão do glúten da dieta resulta em regressão dos sintomas e normalização da mucosa intestinal da maioria dos pacientes¹.

Estudos na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) mostraram alta prevalência da doença na criança, manifestando-se também no adulto².

O quadro clínico classicamente tem sintomas referentes ao trato gastrointestinal: diarreia, vômitos, distensão e/ou dor abdominais e sinais de má-absorção de intensidade variável².

Manifestações extra-intestinais como anemia, infertilidade, doenças ósseas, distúrbios psiquiátricos ou neurológicos podem ocorrer mesmo na ausência de queixas gastrointestinais^{1,2}.

Em muitos casos pode ser clinicamente silenciosa, apesar da existência de lesões na mucosa intestinal¹.

O diagnóstico é feito pelo achado de anticorpos céricos e de alterações histológicas características da doença na biopsia intestinal³.

Resposta favorável à dieta isenta de glúten (DIG) sela o diagnóstico. Há relatos de que o início precoce do tratamento evita complicações e melhora o prognóstico³.

Há evidências de maior prevalência da doença em pacientes com defeitos do esmalte dentário, diabetes tipo I, síndromes de Down, de Turner e de Williams e em parentes de primeiro grau de celíacos².

A frequente constatação de casos atípicos sem enteropatia levou Marsh a criar o conceito de sensibilidade ao glúten: “sensibilidade ao glúten deve ser considerado o estado de resposta imunológica exagerada às proteínas do glúten ingeridas em pessoas geneticamente predispostas”⁴.

A doença celíaca está associada a uma variada gama de distúrbios neurológicos tais como ataxia, neuropatia periférica, miopatias, demência,

mielopatia, epilepsia e vasculites do sistema nervoso central (SNC). A maioria dessas associações é relatada em adultos⁵.

Foi mostrado em adultos que a doença celíaca assintomática é comum em pacientes com diversas condições neurológicas de causa desconhecida⁶. Quadros de ataxia cerebelar, neuropatia periférica e miopatia são os mais freqüentes⁴. Relatos desses casos em criança são escassos¹.

Devido ao mais alto risco de agravamento da doença e de aparecimento de complicações graves nos casos não diagnosticados e tratados, é recomendável o rastreamento da doença celíaca nesses pacientes.

O rastreamento visa a selecionar pacientes para biopsia intestinal, considerada essencial para o diagnóstico. Além disso, o conjunto de doenças associadas à DC é muito maior do que se pensava e há crescente interesse em dimensionar o espectro dessas associações⁷.

A disponibilidade de vários métodos de dosagem altamente sensíveis e específicos de marcadores sorológicos facilita muito o diagnóstico da DC².

Os anticorpos antigliadina (AGA), antiendomísio (EMA) e antitransglutaminase (ATT) são considerados marcadores confiáveis da doença e são utilizados na seleção de pacientes⁸.

A associação de EMA e AGA é considerada altamente eficiente nessa seleção. Não existe, até o momento, consenso a respeito de quem deve ser rastreado².

No nosso meio não se faz rastreamento rotineiro da doença celíaca.

Suspeita-se que a doença possa ocorrer em pacientes pediátricos com distúrbios neurológicos considerados de etiologia indeterminada.

Neste trabalho investigou-se se existe associação entre doença celíaca ou sensibilidade ao glúten em crianças e adolescentes com distúrbios neurológicos de causa desconhecida e a prevalência de anticorpos celíacos nesses pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença celíaca

2.1.1 Conceito

A doença celíaca (DC) é definida como um estado de permanente de sensibilidade ao glúten do trigo e a proteínas afins do centeio e da cevada. Ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis e se manifesta como uma enteropatia imunomediada, com sintomas gastrintestinais e não gastrintestinais. Verifica-se também em indivíduos assintomáticos, portadores de condições a ela associadas².

Foi historicamente descrita com vários nomes: afecção celíaca, acolia, infantilismo intestinal, infantilismo celíaco, doença de Gee-Herter, doença de Heubner-Herter, espru não tropical, espru celíaco, esteatorréia idiopática, enteropatia induzida pelo glúten e, mais recentemente, enteropatia sensível ao glúten. Doença celíaca é o nome mais utilizado. O termo celíaco vem do grego *koiliakos* (= relativo ao ventre).

2.1.2 Histórico

Por reação adversa aos alimentos entende-se qualquer resposta anormal a um alimento ingerido, independentemente da fisiopatogenia. Não é uma descoberta recente, tendo sido descrita há 2000 anos. Hipócrates, no século I, descreveu reação alimentar ao leite⁹. Segundo Fasano, a primeira descrição de uma doença gastrintestinal semelhante à DC foi feita por Areteu da Capadócia no século II¹⁰.

Areteu afirmou que se tratava de uma doença que acometia os adultos, mais comum entre idosos e mulheres. Descreveu o aspecto característico das fezes e ressaltou o caráter crônico da enfermidade. Além disso, mencionou, provavelmente de forma incidental, a ação deletéria do pão na moléstia.

Em 1888, Samuel Gee publicou um artigo de menos de quatro páginas no *Saint Bartholomeu's Hospital Reports*, denominado "*On the coeliac affection*"¹¹, que é considerado a primeira descrição detalhada da DC "nos tempos modernos". O título teria sido uma homenagem a Areteu¹².

Gee foi a primeira pessoa a reconhecer que a doença poderia acometer crianças: "a doença celíaca é mais comum entre um e cinco anos de idade e freqüentemente começa no segundo ano de vida"¹¹. Salientou também o caráter crônico da moléstia, ser a morte um final comum, que a recuperação, quando ocorria, podia ser completa ou incompleta e que enquanto a doença permanecia ativa a criança não crescia¹¹.

Em 1903, Cheadle publicou um artigo com o título "*On acholia*" em que, pela primeira vez, foi relatada a comprovação quantitativa de excesso de gorduras nas fezes dos pacientes acometidos pela doença¹³.

Nos dias 14, 19 e 21 de março de 1918, Still proferiu três conferências no *Royal College of Physicians* de Londres, "*The Lumleian Lectures on Coeliac Disease*", publicadas na revista *The Lancet* em agosto do mesmo ano¹⁴. Sua descrição do quadro clínico foi detalhada, ressaltando a semelhança com o espru, mas afirmando: "obviamente a igualdade entre essas doenças não pode ser confirmada até que uma causa específica comum a ambas seja estabelecida..."¹⁴. Still, baseado em achados radiológicos, foi o primeiro a chamar a atenção para o atraso na idade óssea, que pode ocorrer na doença e, como Areteu, observou o papel do pão no agravamento do quadro clínico sem, entretanto, considerar sua importância¹⁴.

Em 1923, Miller e Perkins demonstraram a existência de uma forma não diarréica da DC. Consideraram-na uma forma mais branda da doença e fizeram comparação entre o que chamaram de tipos clássicos e não diarréico da DC¹⁵.

Em 1924, Hass descreveu oito crianças com doença celíaca, que foram consideradas curadas por uma dieta na qual os carboidratos, exceto os presentes na banana, foram excluídos¹⁶.

Hass acreditava ter resolvido o problema do tratamento da DC, tanto que, em 1932, afirmou que se a dieta pudesse ser controlada por um período de tempo suficiente, a recuperação sempre ocorreria sem reincidência^{17,18}.

Em maio de 1931, Leonard G. Parsons fez três conferências na Universidade de Cincinnati (*Rachford Memorial Lectures*), publicadas em 1932 em um artigo denominado “*Celiac disease*”¹⁹.

Parsons afirmou serem o espru e a DC entidades diferentes, contrariando a opinião da maioria dos autores da época. Enfatizou a dificuldade de diagnóstico nos estágios iniciais da mesma e assegurou ser ela muito mais comum do que mostravam as publicações e que o número de casos, principalmente os menos graves, deveria aumentar com a disseminação do conhecimento. Fez uma excelente descrição do quadro clínico geral e dos sintomas associados e também uma extensa análise dos aspectos bioquímicos e metabólicos, dos achados anatomopatológicos, da evolução e do prognóstico da doença. Reconheceu que a doença poderia ocorrer em gêmeos e que a criança em aleitamento materno não a desenvolvia. Analisou de forma crítica os diversos tipos de tratamentos da doença da época e afirmou ser a DC da criança a mesma do adulto e ser a causa desconhecida¹⁹. A Parsons também é atribuída a popularização do nome “doença celíaca”²⁰.

O aspecto radiológico do intestino delgado na DC foi descrito por Snell e Camp, em 1934: motilidade diminuída, alteração no relevo da mucosa, especialmente do jejuno, e a ocorrência de floculação da suspensão de bário²¹⁻²³.

Em 1935, Thaysen salientou a ocorrência de casos em mais de um membro de uma mesma família²⁴.

O tratamento dietético da DC continuou sob a influência de Hass, até 1950. Nesse ano ocorreu um dos mais importantes marcos na história da doença: a demonstração do papel do glúten na gênese da moléstia feita por Dicke e que levou à introdução da DIG, revolucionando o tratamento da DC²⁵.

Muito antes da Segunda Guerra Mundial ele já sabia que o pão era prejudicial ao celíaco e, de acordo com van Berge-Henegouwen e Mulder, em 1941 Dicke publicou um artigo afirmando que a dieta do celíaco não deveria conter pão nem roscas²⁵⁻²⁷.

Após a guerra, Dicke continuou seus estudos e, em parceria com J. H. van de Kamer, um bioquímico, o primeiro a desenvolver um método simples e preciso para medir o conteúdo de gorduras nas fezes úmidas²⁸, e com um pediatra, H. A. Weyer, desenvolveu um método que tornou possível a análise da gordura fecal excretada de crianças com DC. Baseado nos achados de seus

estudos, ele concluiu, em 1950, que as farinhas de trigo e de centeio, e não o amido de trigo bem purificado, eram a causa da anorexia, da esteatorréia e do aumento do volume fecal que ocorriam nos pacientes com DC²⁹. Essa descoberta foi a base para a criação da DIG²⁹.

Dicke e parceiros posteriormente demonstraram ser a gliadina, o componente solúvel em álcool da fração glúten do trigo, a responsável pela má-absorção de gorduras dos celíacos^{30,31}. Ao mesmo tempo, Frazer *et al.* chegaram à mesma conclusão concernente ao afeito deletério do glúten^{32,33}.

Até então o diagnóstico da DC era feito quase totalmente com dados clínicos. Em 1954, Paulley, examinando o material de biopsia obtido durante laparotomia, descreveu os achados histológicos da doença: hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades³⁴.

Em 1955, Royer *et al.*, na Argentina, desenvolveram, pela primeira vez, uma técnica para a realização de biopsia do duodeno sob controle radiológico, com facilidade e de forma bastante segura³⁵. Em janeiro de 1956, Shiner, provavelmente de forma independente, relatou também um método de biopsia duodenal. Provavelmente coube a Shiner a primeira referência a uma biopsia jejunal bem-sucedida, realizada *per os*^{36,37}.

Crosby e Kugler (1957) publicaram detalhes de um instrumento que, de acordo com eles, poderia ser utilizado, além da biopsia jejunal, na obtenção de amostras de qualquer local situado entre a orofaringe e a valva ileocecal. Esse instrumento tornou-se conhecido como a cápsula de Crosby³⁸.

Com o tempo, métodos de biopsia adequados à população pediátrica foram criados³⁹⁻⁴².

Com a evolução do conhecimento, foi introduzida a biopsia por via endoscópica, tanto para adultos quanto para crianças, relatada por muitos como mais segura e vantajosa que a biopsia de sucção⁴³⁻⁴⁶.

Em 1957, Sakula e Shiner descreveram pela primeira vez em material obtido por biopsia peroral a atrofia das vilosidades da mucosa do intestino delgado como lesão anatômica da DC, confirmando os achados de Pauley⁴⁷⁻⁵¹.

Creamer destacou que o único critério disponível, na época, capaz de realmente definir a doença no adulto, era a biopsia intestinal⁵².

Devido à grande imprecisão quanto ao diagnóstico da doença, a *European Society for Paediatric Gastroenterology* (ESPGA), em 1969, discutiu os critérios de diagnóstico para a mesma. Concluiu-se que:

- O diagnóstico de doença celíaca deveria restringir-se aos pacientes com intolerância permanente ao glúten.
- O critério decisivo de diagnóstico seria a morfologia anormal da mucosa intestinal, sua normalização com a retirada do glúten, seguida de reativação da lesão com o retorno do mesmo à dieta.
- Nova introdução do glúten na dieta para testar a intolerância só deveria ser feita após a normalização da mucosa intestinal. Caso esta permanecesse normal após dois anos, então o caso deveria ser considerado intolerância transiente ao glúten.
- A DIG não deveria conter trigo, centeio, cevada ou aveia.

Esses critérios recomendavam, pois, que a confirmação da DC deveria ser feita com três biopsias do intestino delgado, demonstrando: atrofia das vilosidades inicialmente, normalização após instalação da DIG e recorrência com o retorno à dieta normal⁵³.

Os critérios de Interlaken foram então revistos em 1978 pela *European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition* (ESPGAN), que os manteve, com a ressalva de não ser obrigatória nova introdução do glúten na dieta para comprovação da DC⁵⁴.

Em 1990, os critérios da ESPGA foram novamente revistos e modificados. Determinou-se que eram essenciais para o diagnóstico: a presença de mucosa do intestino delgado plana, com aspecto histológico de atrofia hiperplástica das vilosidades em pacientes ingerindo quantidade adequada de glúten; e remissão clínica inequívoca e completa após a instituição da dieta sem glúten. A comprovação inicial de anticorpos circulantes (antigliadina, anti-reticulina e antiendomísio) e o seu desaparecimento com o uso da dieta sem glúten reforçariam o diagnóstico. A repetição da biopsia era desnecessária. Em caso de dúvidas em relação ao diagnóstico inicial e à resposta à dieta sem glúten, o teste de reativação pelo glúten estava indicado⁵⁵.

Recentemente, um comitê da *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) publicou diretrizes

clínicas para o diagnóstico e o tratamento da DC na criança. O comitê examinou as indicações dos testes sorológicos, o valor desses exames, da tipificação do antígeno leucocitário humano (HLA) e da histopatologia e o tratamento e o acompanhamento das crianças com a doença².

A busca por métodos propedêuticos mais seguros tornou-se um desafio para os pesquisadores, de forma que testes sorológicos não invasivos, fundamentados no achado de anticorpos circulantes, foram desenvolvidos, com a finalidade de selecionar pacientes que deveriam se submeter à biopsia.

No final dos anos 50 e início dos anos 60, os AGAs foram identificados, sendo introduzidos para uso rotineiro nos anos 70 e 80, e largamente utilizados. Atualmente, seu uso é mais moderado^{56,57}.

Em 1971, reconheceram-se os anticorpos anti-reticulina (ARA) nos pacientes com DC⁵⁸ e em 1983 os EMAs⁵⁹.

Em 1997, a transglutaminase tissular (TGT) foi identificada como o antígeno reconhecido pelos EMAs⁶⁰. Posteriormente, testes usando a transglutaminase recombinante humana mostraram-se mais específicos que aqueles que usavam transglutaminase de cobaia⁶¹. Teste baseado na detecção de ATT em uma gota de sangue foi recentemente descrito e possibilita a perspectiva de que a pesquisa de ATT humano possa vir a ser realizada no consultório⁶². Há pouco tempo foram descritos os anticorpos antiactina⁶³.

Por ser a DC incomum em pacientes que não têm os alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, a tipagem de HLA-DQ foi proposta como técnica para selecionar indivíduos de risco, visando à economia de gastos⁶⁴.

O uso de testes sorológicos altamente sensíveis e específicos revelou o grande espectro da DC em termos de manifestações clínicas, sendo ela hoje considerada um grande camaleão. Mostrou também que a maioria dos pacientes tem formas subclínicas ou silenciosas, numa proporção de 7:1 em relação à forma clássica, observação essa que foi chamada de “iceberg celíaco”^{65,66}.

Os testes sorológicos não são, entretanto, patognomônicos, de forma que o “padrão-ouro” para o diagnóstico da DC ainda é a biopsia intestinal.

2.1.3 Epidemiologia

Os primeiros estudos epidemiológicos da doença celíaca foram realizados principalmente na Europa. Um dos mais antigos ocorreu em 1950 e mostrou incidência acumulada da doença na Inglaterra e no País de Gales de 1:8.000 e de 1:4.000 na Escócia⁶⁷. Outro, realizado em 1959, revelou incidência de 1:3.000 no Reino Unido⁶⁸.

A prevalência relatada da DC oscilou ao longo dos anos. Um estudo feito no *Queen Elizabeth Hospital for Sick Children* mostrou que o número de crianças diagnosticadas com DC aumentou no início dos anos 70, com picos entre 1971 e 1975 e gradualmente caiu, voltando aos níveis encontrados antes de 1971. Atribui-se a queda às mudanças nos hábitos alimentares das crianças, levando à modificação na idade de apresentação da doença. Não se achou explicação para o aumento inicial da incidência⁶⁹.

Atualmente, relata-se que a prevalência da DC varia com a região, sendo considerada maior na Europa Ocidental e nos países para onde os europeus migraram⁷⁰. Estudo usando rastreamento sorológico seguido de biopsia intestinal demonstrou, no Reino Unido, prevalência de 1:300, sendo assintomática grande parte dos pacientes⁷¹. Outro estudo, transversal, feito na população geral da Itália, revelou prevalência de 4,9%⁷². No geral, estima-se que a DC afeta uma em cada 300 a uma em cada 120 pessoas na Europa⁷⁰.

Nos EUA, avaliações em adultos e crianças mostraram prevalência variando de 0,75% em indivíduos sem risco a 4,54% em parentes de primeiro grau de celíacos, resultados semelhantes aos encontrados na Europa⁷³.

A DC ocorre também em outras regiões, já tendo sido encontrada na América do Sul, no Norte da África e na Ásia⁷⁰. No Brasil, em doadores de sangue, foi verificada prevalência de 1/681⁷⁴.

Baseada em investigações feitas na Europa e nos Estados Unidos, a NASPGHAN referencia prevalência de 1:300 a 1:80 em crianças entre 2,5 e 15 anos de idade, na população geral².

É uma doença que afeta mais a etnia branca, sendo considerada rara em chineses, japoneses e afro-caribenhos^{70,75}. A maior incidência foi encontrada entre os saharawi, uma população de africanos que vivem no deserto do Saara:

5,6%^{76,77}. Recentemente, a DC foi descrita como freqüente em iranianos, árabes, judeus, egípcios e turcos⁷⁸. No Brasil, foi relatada em mulatos e em negros^{79,80}.

Ocorre em qualquer idade e em ambos os sexos, com predominância no sexo feminino^{81,82}. O modo de apresentação varia com a idade, sendo, em geral, mais aguda na criança e insidiosa no adulto⁸¹.

A variação de resultados relatada pode ser explicada pelo modelo de *iceberg*, de acordo com o qual somente uma minoria dos pacientes tem doença clinicamente reconhecível, de maneira que a maioria, com a forma silenciosa da doença, permaneceria sem diagnóstico⁸².

2.1.4 Etiologia

A doença celíaca resulta da interação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos⁷⁰.

2.1.4.1 Fatores genéticos

A importância dos fatores genéticos foi demonstrada por meio de estudos realizados em gêmeos e em grupos familiares, com a maior prevalência da doença em parentes de primeiro grau⁷⁰.

As estimativas relatadas de riscos nos irmãos variam de menos de 5% a mais de 20%, refletindo, talvez, a heterogeneidade genética e ambiental das populações estudadas e/ou os diferentes critérios de diagnóstico utilizados^{83,84-87}. O risco é mais alto nas famílias em que dois irmãos são afetados⁸⁸.

O encontro da doença em gêmeos veio corroborar o efeito do fator genético na DC^{89,90}. Foi referida taxa de concordância de 70% para gêmeos homozigóticos e de 11% para os dizigóticos⁹¹. Supôs-se ser a doença transmitida de forma autossômica recessiva ou autossômica dominante, com penetrância incompleta⁷⁹. A observação de discordância em gêmeos homozigóticos, entretanto, foi contra essas hipóteses⁹². A herança, ao que parece, não segue os padrões mendelianos clássicos, sendo, provavelmente, de etiopatogênese poligênica e/ou multifatorial^{92,93}.

Suscetibilidade à doença celíaca está associada ao complexo principal de histocompatibilidade humano (CPH)⁹⁴. As moléculas desse complexo são essenciais para o desenvolvimento da doença. O CPH é uma região cromossômica onde estão localizados genes codificadores das moléculas de histocompatibilidade numa espécie. Nos seres humanos, o CPH recebe o nome de antígenos de histocompatibilidade humanos (HLA)⁹⁵. O complexo HLA localiza-se no braço curto do cromossomo seis (6p 21-3) e engloba mais de 200 *loci* de genes⁹⁶. Divide-se em três regiões: classe I, classe II e classe III⁹⁷⁻⁹⁹.

A DC já foi associada a moléculas HLA classe I e classe II^{100,101}. Cerca de 90 a 95% dos casos se associam ao HLA-DQ2 e 5 a 10% ao HLA-DQ8 e se autoperpetuam na presença contínua do glúten¹⁰²⁻¹⁰⁴. Das pessoas saudáveis, 20 a 30% são DQ2 positivas, significando que, embora importante, o DQ2 sozinho não é suficiente para conferir predisposição à doença⁹⁸. Os genes HLA conferem até 40% do risco genético, sendo o restante atribuído a genes não HLA⁹⁸.

Vários *loci* provavelmente associados à DC foram descritos. A região HLA foi definida como *locus* CELIAC 1 e duas outras, consideradas importantes, foram identificadas: região CELIAC 2, no cromossomo 5 (5q31-33), e região CELIAC 3, no cromossomo 2 (2q33), esta envolvida na regulação das funções das células T¹⁰⁵. A associação do cromossomo 5 com a DC é inquestionável⁹⁸. Outros estudos mostraram evidências, menos consistentes, de envolvimento dos cromossomos 9 (9p21), 11q, 14, 15 (15q11-13), 17 e 19pB1^{2,98,105-110}. Desses, o cromossomo 11 mostrou-se o mais promissor⁹⁸.

2.1.4.2 Fatores ambientais

A DC decorre da permanente intolerância às proteínas de cereais presentes na dieta¹¹¹. Os estudos, portanto, foram focados nessas proteínas, principalmente no glúten.

O glúten é a massa coesiva, com consistência de borracha, que fica após a remoção dos componentes hidrossolúveis da farinha de trigo e é um termo usado para designar as proteínas ativadoras de DC encontradas no trigo, na cevada, no centeio e, em menor quantidade, na aveia¹¹¹. Pode ser fracionado em prolaminas, etanol-solúveis e gluteninas, etanol-insolúveis. As prolaminas do trigo

são denominadas gliadina, da cevada hordeínas e do centeio secalinas¹¹². A resposta inflamatória e a lesão na DC estão intimamente relacionadas à exposição às prolaminas da dieta, mas as gluteninas também podem participar¹¹²⁻¹¹⁴. A atividade tóxica do glúten reside na fração gliadina e análogas, com o teor de nitrogênio amida variando de 30 a 40% na gliadina a 13% na avenina (fração prolamina da aveia), concernente, pois, à sua capacidade de exacerbar a DC: trigo > centeio > cevada > aveia¹¹¹. A gliadina contém 250 a 300 aminoácidos e, de acordo com a seqüência destes, subdivide-se em alfa, beta, gama e ômega gliadinas¹¹¹. Todas as frações são tóxicas para os celíacos.

A atividade tóxica reside em determinadas seqüências de aminoácidos repetidos, os *motifs*, existindo acentuada homologia de *motifs* entre as prolinas correspondentes do trigo, da cevada e do centeio, mas não entre aqueles derivados de cereais mais distantes como o arroz, o milho e o sorgo, que não exacerbam a DC¹¹¹. O glúten ingerido é o mesmo para o celíaco e para a pessoa normal. É possível que a falha em degradar essas proteínas possa estar exagerada nos pacientes com doença ativa, induzindo a lesão responsável pelo quadro clínico da mesma¹¹⁵.

Outros fatores tais como cirurgia gastrintestinal, gravidez, consumo excessivo de glúten e infecções foram considerados como participantes na gênese da DC^{116,117}.

Pensou-se que uma homologia entre a seqüência de aminoácidos do adenovírus tipo 12 isolado do trato gastrintestinal humano e a de uma região da gliadina poderia gerar marcadores específicos HLA, que atuariam na gênese da DC^{118,119}. Essa associação não foi, entretanto, comprovada^{120,121}.

O papel dos fungos foi também estudado e o mecanismo de participação na gênese da doença seria o mesmo dos vírus¹²². O fator de virulência da *Cândida Albicans* é o HwP1. Trata-se de um componente da parede celular das hifas, que contém seqüências de aminoácidos muito semelhantes às da gliadina e interagiria de forma covalente com a transglutaminase e com componentes do endomísio, de maneira que a infecção pelo fungo funcionaria como adjuvante, estimulando a produção de anticorpos contra o HwP1 e contra a gliadina e a formação de auto-anticorpos contra a transglutaminase e contra o endomísio¹²³.

O tratamento com o interferon gama pode induzir o aparecimento da DC, de forma que ela deve ser considerada entre as doenças imunomediadas por ele induzidas^{124,125}.

O aleitamento materno pode proporcionar proteção contra o desenvolvimento da enfermidade. Seu uso durante a introdução do glúten na dieta e a maior duração estão associados a risco mais baixo. Não está claro, todavia, se ele apenas retarda o aparecimento da doença ou se oferece proteção permanente^{126,127}.

O hábito de fumar parece ser um fator de proteção contra a DC ou pelo menos de retardar o seu aparecimento, embora outros estudos sejam necessários para comprovação^{128,129}.

2.1.5 Patogênese

A chave para a deflagração da DC são os péptides inorgânicos específicos do glúten. Um aspecto singular de gliadina é o seu alto conteúdo de seqüências repetidas de prolina e glutamina (epítomos antigênicos) que atuam na estimulação das células T e no reconhecimento pela TGT¹³⁰. As proteínas ingeridas são substrato para degradação proteolítica pelas enzimas gastrintestinais, antes de qualquer exposição ao sistema imunológico. Logo, a questão se os epítomos podem sobreviver a essa degradação tem implicações críticas para sua relevância funcional¹³¹.

Em 2002, Shan *et al.* identificaram um péptide de 33 aminoácidos (33 mer), resistente ao trânsito pelo meio enzimático digestivo, permanecendo estável ante a ação de todas as proteases gástricas, pancreáticas e da orla em escova da mucosa intestinal¹³². Foi mostrado que esse péptide tem muitas, senão todas, as propriedades necessárias para iniciar uma resposta imunológica nos celíacos: sobrevive à ação enzimática no trato gastrintestinal, é um bom substrato para a TGT, é acumulado nas moléculas HLA-DQ, ativa as células T e, além disso, homólogos desse péptide foram encontrados em todos os grãos tóxicos para os celíacos¹³¹. Esse péptide pode ser desdobrado pela propil endopeptidase bacteriana, o que possibilita estratégia terapêutica alternativa à DIG¹³².

O processo pelo qual os péptides parcialmente digeridos do glúten atravessam a barreira epitelial para ter acesso à região subepitelial do intestino é ainda obscuro^{115,133}. Em condições normais, a barreira epitelial do intestino não se deixa atravessar por macromoléculas, é quase impermeável às macromoléculas. Contudo, na DC, a permeabilidade do epitélio está aumentada, condição que permite a passagem das mesmas¹³⁴⁻¹³⁶. A zonulina, que participa na regulação fisiológica da permeabilidade das junções íntimas dos enterócitos, está com sua expressão aumentada na fase aguda da DC e isso contribui para alterar a função da barreira intestinal à passagem de antígenos ambientais envolvidos na patogênese da doença^{137,138}.

Quando exposto à gliadina, o enterócito reage fisiologicamente com a secreção de zonulina, um processo autolimitado em condições normais. Na DC, porém, a expressão da mesma no trato gastrintestinal acha-se regulada para cima, aumentando a permeabilidade e permitindo a passagem de macromoléculas do lúmen para a lâmina própria¹³⁹.

A transglutaminase 2 ou transglutaminase tissular (TGT) desempenha importante papel na DC⁷⁰. É uma proteína ubíqua, pertencente ao grupo das enzimas cálcio-dependentes, com múltiplas funções¹⁴⁰. No tecido normal catalisa modificações postranslacionais de proteínas, a ligação cruzada de resíduos específicos de glutamina com aminas primárias, com formação de ligações isopeptídicas que estão envolvidas em várias funções, como a cicatrização de feridas, formação de envelopes celulares, no apoptose e na estabilização da matriz extracelular¹⁴¹. Sua expressão está aumentada nos casos de lesão tissular e, especialmente, na DC¹⁴¹. Exerce suas funções tanto no compartimento intracelular quanto no extracelular¹⁴⁰.

Na DC age modificando epítomos patogênicos da gliadina, transformando, por meio da deaminação, resíduos positivos de glutamina em resíduos negativamente carregados de glutamato, possibilitando sua ligação com as moléculas de DQ2 e de DQ8 presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos (CAA), levando à maior estimulação das células T¹⁴².

Outro papel da transglutaminase na DC é atuar como auto-antígeno, reconhecido por anticorpo específico e cujo mecanismo de formação permanece especulativo. A ação desses auto-anticorpos é controversa até agora⁹⁸. Eles

constituem a maior evidência de auto-imunidade na DC. Provavelmente, inibem a ação da transglutaminase, de forma parcial, dose-dependente¹⁴³. São produzidos inicialmente na mucosa intestinal, tendo os péptides da gliadina como “gatilho” para sua síntese, podendo, posteriormente, ser encontrados em outros tecidos¹⁴⁴. As manifestações extra-intestinais da DC possivelmente estão relacionadas à presença *in situ* desses auto-anticorpos¹⁴⁴. A função alterada da TGT pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de fibrose em órgãos como o pulmão, o fígado e os rins, da Coreia de Huntington e, provavelmente, da doença de Alzheimer. Sua ausência, no rato, revelou redução na cicatrização das feridas e na imunidade e surgimento de diabetes^{146,147}.

Foram também descritos outros tipos de auto-anticorpos, contra actina, calreticulina (proteína semelhante à gliadina) e novos antígenos tais como a enolase e a adenosina trifosfato (ATP) sintase de cadeia beta, esses mais recentemente¹⁴⁵.

A observação de que os títulos de anticorpos antiTGT caem, tornando-se quase imperceptíveis durante a DIG, sugere que a atividade das células B depende da presença de antígenos. Propôs-se que o complexo gliadina-TGT estimular as células T glúten específicas a induzirem a produção de anticorpos antiTGT e que as células B e T reconheceriam diferentes partes desse complexo: as células T reagem aos péptides menores da gliadina e as B respondem à enzima¹⁴⁸.

Um aumento nos linfócitos intra-epiteliais (LIE) é uma característica da DC, mas seu papel na doença permanece pouco claro¹¹⁵. Podem participar na gênese da lesão do epitélio. Após serem ativados, mudam suas características de células T antígeno-específicas para outras capazes de mediar lesão de células epiteliais pelo reconhecimento de moléculas estresse-induzidas nas mesmas¹¹⁵. Além disso, uma citocina, a interleucina 15 (IL-15), cuja expressão pelas células epiteliais e da lâmina própria está aumentada nos celíacos, pode ser o fator contribuinte chave para a alteração das propriedades da população de LIE^{149,150}.

2.1.5.1 Resumo da etiopatogênese^{110,115}

O indivíduo suscetível ingere o glúten. Uma molécula peptídica 33 mer e outros péptides imunogênicos, todavia, resistem à ação das enzimas digestivas e esses fragmentos irão deflagrar a resposta imunológica nos celíacos.

Secreção aumentada da zonulina e outros fatores aumentam a permeabilidade das junções íntimas dos enterócitos, permitindo a passagem dos péptides imunogênicos que atingem a mucosa intestinal.

A TGT transforma os resíduos de glutamina em resíduos de glutamato negativamente carregados por deaminação. Nesse processo, a gliadina torna-se negativamente carregada, facilitando sua ligação na superfície das moléculas HLA-DQ2 e HLA-DQ8, localizadas nas CAAs.

Os complexos gliadina DQ2 ou DQ8 são reconhecidos por populações de células T patogênicas que, ativadas, geram interferon e levam à secreção de citocininas tipo IL-4 e Th1, que induzem a liberação de enzimas como as metaloproteinases que, por sua vez, danificam a mucosa intestinal, com perda de vilosidades e hiperplasia compensatória de criptas.

Outro componente da reação antiglúten das células T é a resposta das células intra-epiteliais CD8T envolvendo o sistema imunológico inato. Essa resposta provavelmente é dirigida contra as células epiteliais estressadas e envolve a IL-15. O papel dos ATTs ainda não está esclarecido.

2.1.6 Quadro clínico

O espectro clínico da doença celíaca é muito amplo. O efeito das citocinas (eventos moleculares) estende-se para muito além da mucosa gastrintestinal, podendo atingir qualquer órgão, tornando as manifestações clínicas extremamente pleomorfas, tanto que a DC já foi considerada “a sífilis do século XXI”¹⁵¹.

Estudo multicêntrico feito com rastreamento sorológico mostrou que para cada caso reconhecido clinicamente havia sete outros comprovados pelos testes e pela biopsia intestinal não reconhecidos, constituindo o denominado “iceberg celíaco”¹⁵².

A DC pode manifestar-se em qualquer idade¹⁵³. Sabe-se que os sintomas de má-absorção são mais acentuados nos primeiros anos de vida e diminuem gradativamente e que a gravidade da enteropatia está relacionada à quantidade de glúten ingerida¹⁵³. É provável que o espectro clínico da doença ainda não seja completamente conhecido.

Baseados em dados clínicos, histopatológicos, imunológicos e epidemiológicos, Ferguson classificou a DC em formas ativa, silenciosa, latente e potencial. Na forma ativa, os graus de má-absorção e de deficiência nutricional variam de acentuado a mínimo; na silenciosa, não ocorrem sintomas, mas a pesquisa de anticorpos séricos é positiva e existem alterações histológicas. O termo latente foi reservado para aqueles pacientes com biopsia normal quando em dieta com glúten, mas que apresentaram ou apresentarão mucosa plana, recuperável após dieta sem glúten. Na forma potencial, a biopsia jejunal é considerada “normal” para propósito de diagnóstico, mas mostra anormalidades anatomopatológicas ou imunológicas sutis, tais como aumento dos LIEs, aumento da expansão dos receptores gama/delta nesses linfócitos, permeabilidade jejunal anormal ou alta concentração de AGA imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina A (IgA) e de outras classes de anticorpos IgM no fluido de lavagem intestinal¹⁵⁴.

Clinicamente, a apresentação clínica da doença é classificada em subtipos (subfenótipos) putativos, apesar de sua utilidade permanecer indeterminada¹⁵⁵.

Na DC clássica ou típica, ocorre a expressão plena da enteropatia com os típicos achados da má-absorção. Os sintomas gastrintestinais predominam. Na forma atípica, predominam as manifestações extra-intestinais. Os sintomas referentes ao trato digestivo são mínimos ou ausentes. Na forma silenciosa, os pacientes são assintomáticos, mas têm sorologia positiva e biopsia com atrofia de vilosidades. Na forma latente, a sorologia é positiva, mas a biopsia é normal. Esses pacientes, em geral, desenvolvem a doença mais tardiamente¹⁵⁵.

Na criança, a DC clássica em geral se manifesta entre seis e 24 meses de idade, após a introdução do glúten na dieta¹⁵³. O paciente apresenta diarreia crônica, retardo no crescimento, distensão abdominal acentuada, hipotrofia e hipotonia musculares, hiporrexia e irritabilidade. A doença é insidiosa e progressiva¹⁵³. A diarreia é inicialmente intermitente, torna-se crônica, com fezes volumosas. As fezes consideradas típicas, ou seja, pálidas, gordurosas,

volumosas e malcheirosas, ocorrem em 50% dos pacientes. Às vezes verifica-se diarreia aquosa profusa, explosiva, levando a grave quadro de desidratação, acidose, distúrbio hidroeletrólítico com acentuada hipocalcemia, distensão abdominal, hipotensão e letargia, constituindo a chamada crise celíaca¹⁵⁶. Podem ainda constatarem-se vômitos, constipação, dor abdominal, anorexia, crescimento deficiente e edema periférico. O aspecto do paciente é bastante característico: criança desnutrida, pálida, por vezes com edema de membros inferiores, distensão abdominal e nítida redução da musculatura glútea e dos membros¹⁵⁷.

A forma atípica da doença é mais encontrada em crianças mais velhas e nos adolescentes. Os sintomas de má-absorção estão ausentes e as queixas gastrintestinais são mínimas ou inexistentes².

Baixa estatura pode ser a única manifestação da DC e cerca de 8 a 10% de pacientes com baixa estatura idiopática têm a doença identificada sorologicamente¹⁵⁸. Alguns mostraram diminuição da produção de hormônio de crescimento pós-teste de estimulação, cujos valores voltaram ao normal após introdução do tratamento dietético¹⁵⁹.

Hipoplasia do esmalte na dentição secundária foi também descrita como manifestação inicial da doença^{156,160}.

Baixa densidade mineral óssea e osteoporose já foram encontradas¹⁶¹. Pode acontecer artrite e até 3% dos pacientes com artrite juvenil crônica têm DC¹⁶².

Atraso puberal ou no aparecimento da menarca¹⁶³, tetania por hipocalcemia^{164,165}, raquitismo¹⁶⁶, hepatite crônica¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ constituem manifestações raras.

A anemia é um achado comum em crianças celíacas, porém há poucas evidências demonstrando DC em anêmicos².

No nosso meio, Penna, Mota e Neto destacaram diarreia, distensão abdominal, emagrecimento, alterações de humor, anorexia e palidez como as principais manifestações clínicas na criança¹⁵⁷. Estudo feito pela Associação de Celíaco do Brasil mostrou que 88,9% dos cadastrados tinham a forma clássica da doença e os demais a forma não clássica (sem diarreia). Os sinais e sintomas mais encontrados na forma clássica foram diarreia, perda de peso, distensão abdominal, irritabilidade, vômitos e redução do crescimento. Desses pacientes, 72% eram crianças¹⁷⁰. Penna mostrou que não se deve esperar quadros bem

típicos de má-absorção na DC e que os pacientes eutróficos representavam mais de 10% dos casos do estudo¹⁷¹.

No adulto em geral, a doença é mais insidiosa que na criança e as formas atípica e silenciosa as mais encontradas. Os sintomas digestivos incluem diarreia episódica noturna ou matinal, flatulência, perda de peso e desconforto abdominal. Nos EUA, adultos mostraram a diarreia como forma de apresentação em 62% dos casos e a forma silenciosa em 38%¹⁷². Rastreamento feito em um centro de referência revelou que 5% dos pacientes preenchendo os critérios para o diagnóstico da síndrome do cólon irritável eram celíacos¹⁷³. Estudo feito em celíacos mostrou prevalência de 20% de pacientes com sintomas de cólon irritável comparados com 5% dos controles¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Entretanto, se existe ou não real associação entre essas entidades, permanece sem resposta¹⁷⁷.

Nas formas com manifestações extra-intestinais, a anemia ferropriva, resistente à suplementação oral de ferro, foi a manifestação mais comum no adulto^{178,179}, com prevalência variando de 5 a 8,5%.

A mineralização óssea está quase sempre diminuída nos casos não tratados e a osteoporose acomete um quarto dos pacientes^{180,181}. Foi mostrado que há relação direta entre os níveis de TGT e a gravidade da osteoporose¹⁸². Artrite pode acontecer mesmo com o tratamento^{179,183}.

Infertilidade e abortos recorrentes podem ser sinais da doença^{179,184-186}. A infertilidade pode atingir também o homem e é secundária à baixa contagem de espermatozoides ou à impotência¹⁸⁷. A DC tanto da mãe quanto do pai pode resultar em baixo peso ao nascer¹⁸⁸.

Formas não usuais tais como hematúria¹⁸⁹, cardiomiopatia e miocardites, com ou sem insuficiência cardíaca e responsiva à dieta adequada, foram descritas^{190,191}. A cardiopatia é uma resposta imune dirigida contra antígenos presentes no miocárdio e no intestino¹⁹².

Outras manifestações relatadas da DC incluem hipertransaminasemia, edema periférico, infecções recorrentes, hipoglicemia, lipotímia e hipotireoidismo, descritos em adultos e crianças¹⁷⁹.

Entre as manifestações cutâneas, a dermatite herpetiforme (DH) ou doença de Duhring merece destaque¹³⁰. Caracteriza-se por uma erupção papulo-vesicular muito pruriginosa ou bolhosa, com escoriações, localizada nos cotovelos, joelhos, nádegas, escalpo e dorso, sendo extremamente raros os

casos sem envolvimento de uma dessas áreas, embora fossem descritos episódios envolvendo as palmas e outras áreas não usuais¹⁹³. O diagnóstico é feito pela demonstração de depósitos granulares de imunoglobulina A (IgA) nas áreas perilesionais, não afetadas pelas bolhas. A DH é uma doença familiar e 10 a 15% dos parentes de primeiro grau têm DC ou dermatite¹⁹³. Queixas intestinais são raras, mas 90% ou mais dos pacientes mostram enteropatia variando de lesão infiltrativa na mucosa plana, indistinguível da DC, à biopsia intestinal, e tanto o *rash* cutâneo quanto a enteropatia respondem à dieta¹⁹³⁻¹⁹⁵. A TGT epidérmica, também conhecida como TGT-3, foi identificada como auto-antígeno da DH^{196,197}. Demonstrou-se que ela, e não a TGT-2 (auto-antígeno da DC), é que forma o complexo com a IgA precipitada na pele e isso pode ajudar na compreensão das diferentes apresentações clínicas da DC e da DH¹⁹⁶.

Outras manifestações cutâneas incluem alopecia areata¹⁹⁸, estomatite aftosa idiopática recorrente¹⁹³, psoríase^{199,200} e pigmentação amarronzada da face e da mucosa oral¹⁵¹. Padrões dermatoglíficos na DC já foram estudados²⁰¹.

2.1.7 Doenças associadas

A DC está associada a numerosas doenças auto-ímmunes e não auto-ímmunes². Em várias delas a sensibilidade à gliadina já foi comprovada e em outras parece estar implicada²⁰². Por considerar que o glúten desempenha papel mais importante do que se pensava na gênese dessas doenças, alguns autores referem-se a esse grupo como doenças associadas ao glúten, sendo a redução dos sintomas com a retirada do glúten da dieta o fator unificador²⁰².

O mecanismo responsável por esse fato não é conhecido e várias hipóteses foram aventadas, na tentativa de explicar o envolvimento de múltiplos órgãos²⁰³⁻²⁰⁷, mas certamente um desarranjo no sistema imunológico, pelo menos em parte devido ao polimorfismo genético, é crucial na fisiopatogênese³. A importância do tempo de exposição ao glúten na prevalência dessas doenças é controversa²⁰⁸⁻²¹⁰.

Entre as doenças auto-ímmunes, existem fortes evidências de associação entre a DC e diabetes tipo1 (DM1), sendo relatado que até 8% dos pacientes com DM1 têm biopsia intestinal com achados semelhantes ao da DC^{211,212}. Tireoidite

auto-imune é outra doença freqüentemente associada à DC, embora na criança as evidências da mesma sejam fracas²¹³. Foram também descritas associação com lúpus eritematoso sistêmico, doença de Addison, hepatite auto-imune, colangite esclerosante, cirrose biliar primária, nefropatia por IgA, doença pulmonar intersticial, inclusive a alveolite fibrosante crônica, hemossiderose pulmonar idiopática, síndrome de Sjögren, cardiomiopatia auto-imune, pericardite recorrente, esclerodermia, artrite reumatóide, púrpura trombocitopênica, sarcoidose e deficiência de IgA, entre outras^{2,141,202,214,215}. A associação com o lúpus eritematoso sistêmico é questionável²¹⁶. Existem dados ligando a DC à doença inflamatória intestinal, particularmente à proctite ulcerativa e à colite microscópica^{217,218}. Entre as doenças não auto-imunes, provavelmente a associação mais documentada é com a síndrome de Down, na qual a prevalência da DC varia de 4 a 17%²¹⁹ e um terço dos pacientes não tem manifestação gastrointestinal². Prevalências da DC de 4,1 a 8,1% na síndrome de Turner e de 8,2% na de Williams foram verificadas, logo, pacientes com essas síndromes e que tiverem o haplótipo HLA específico para DC devem ser rastreados^{2,220,221}.

2.1.8 Diagnóstico

2.1.8.1 Testes sorológicos

No diagnóstico levam-se em consideração o quadro clínico, os resultados dos testes de rastreamento e os testes definitivos¹⁶⁹. Testes não diagnósticos podem também ser necessários¹⁵³.

A busca por métodos de diagnóstico menos invasivos que a biopsia levou à descoberta de testes sorológicos capazes de detectar anticorpos presentes na doença celíaca. Apesar dos testes, a biopsia intestinal continua sendo o elemento principal para o diagnóstico²²².

Os testes sorológicos são usados para selecionar pacientes para biopsia intestinal, para monitorar a resposta e a adesão ao tratamento e para rastreamento nos casos das formas atípicas^{70,169}.

Os AGAs foram os primeiros a serem reportados⁵⁶, seguidos pelos ARAs⁵⁸, os EMAs⁵⁹, os anticorpos antijejunos (AAJ)²²³, os AATs⁶² e, mais recentemente, os anticorpos antiactina (AAA)⁶³.

São testes basicamente de dois tipos: aqueles que detectam anticorpos contra proteínas dos alimentos (AGA) e aqueles que detectam auto-anticorpos (ARA, AAJ, EMA, AAT)²²⁴. Os auto-anticorpos geralmente não são encontrados em enteropatias provocadas por leite de vaca ou pela giardíase²²⁴. Há evidências de que os EMAs e os AAJs sejam os mesmos, diferindo apenas na aparência quando testados em tecidos diferentes^{225,226}.

A sensibilidade e a especificidade desses testes varia amplamente, talvez por falta de padronização dos protocolos de pesquisa ou das variações entre os diversos tipos de *kits* laboratoriais^{224,227,228}.

Os AGAs têm sido amplamente utilizados desde o início dos anos 80⁵⁶. São dos subtipos IgA e IgG, predominantemente. Altos títulos de AGA são encontrados nas secreções intestinais e na saliva dos celíacos e são predominantemente dos isotipos IgA e IgM^{229,230-234}.

Os títulos de AGA dependem da idade e da ingestão de glúten, sendo geneticamente condicionados²²⁹. Podem ser medidos pelas técnicas de radioimunoensaio (RIE), de imunofluorescência e *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), esta a mais usada pelos pesquisadores²²⁹. A sensibilidade dos AGAs IgA, nos diversos estudos, pelo método ELISA, variou de 42 a 100% e a especificidade de 65 a 100%²³⁵ ou, respectivamente, de 52 a 100% na criança e de 65 a 100% no adulto e de 92 a 97% na criança e de 71 a 97% no adulto². A sensibilidade dos AGAs IgG variou de 88 a 100% e a especificidade de 52 a 95%²³⁵. No contexto, a especificidade dos AGAs é menor que sua sensibilidade²²⁴ e há consenso de que os AGAs IgA são mais específicos e os IgGs mais sensíveis na DC²³⁵. Podem estar presentes em pessoas normais²²⁴. Altos títulos de AGA IgG (AGAG) podem ser verificados em 36% e de AGA IgA (AGAA) em 14% de pessoas com biópsia normal²³⁶. Podem estar aumentados em caso de outras doenças gastrintestinais, tais como má-absorção pós-infecciosa, doença de Crohn e intolerância às proteínas, principalmente os do tipo IgA.

Os AGAs são muito úteis para acompanhar a adesão à DIG, pois reaparecem até em pequenas transgressões²²⁴. O celíaco em dieta com glúten apresenta altas concentrações de anticorpos contra essa proteína,

predominantemente das classes IgA e IgM no fluido intestinal e das classes IgA e IgG no sangue. Os níveis desses anticorpos caem mais rapidamente no sangue que no fluido intestinal com o tratamento²³⁷. Não estão elevados no soro de pacientes com DC e linfoma²³⁸.

Resumindo: para propósito de diagnóstico da DC, os AGAs IgA são mais confiáveis do que os AGAs IgG, desde que excluída a deficiência de IgA. A determinação da combinação AGA IgA e AGA IgG dá melhores resultados por combinar maior sensibilidade da IgG com maior especificidade da IgA²²⁴.

Os ARA e AAJ são do mesmo tipo dos EMAs e não mais utilizados^{224,225}.

Os EMAs foram descritos no início da década de 1980. Endomísio é o tecido conjuntivo que envolve as fibras musculares. Os EMAs da classe IgA são dirigidos contra a matriz colagenosa de tecidos humanos e de macacos¹⁵³. São usualmente detectados por imunofluorescência indireta, usando-se secções de esôfago de macaco ou de cordão umbilical humano, estes preferencialmente, pois algumas espécies de macaco estão em risco de extinção²³⁹⁻²⁴¹. Esses anticorpos ligam-se ao endomísio produzindo um padrão reticulado característico²⁴². Embora o resultado do teste dependa da variação subjetiva do examinador, sua especificidade para detectar a DC não tratada é muito alta. A sensibilidade do teste em crianças varia de 88 a 100% e no adulto de 87 a 89%. A especificidade na criança varia de 91 a 100% e no adulto é de 99%¹. Pode ter menos acurácia em crianças com menos de dois anos de idade²⁴³. A sensibilidade e a especificidade parecem depender da gravidade da doença e os testes podem ser negativos em casos de deficiência de IgA. Nesses casos, os EMAs IgG mostraram-se muito efetivos no rastreamento dos pacientes¹⁵³. Níveis elevados de EMA IgA refletem doença não tratada²⁴⁴.

Estudo realizado em pacientes com DC comprovada por biópsia intestinal mostrou que a sensibilidade dos EMAs diferia entre os vários subgrupos da doença: 100% naqueles com atrofia total das vilosidades; 31% naqueles com atrofia parcial (Marsh IIIa); e nenhum dos parentes de primeiro grau com Marsh I ou II teve EMAs positivos²⁴⁵. A sensibilidade, portanto, pode ser menor quando um número mais elevado de pacientes com grau de atrofia vilositária menor é incluído no estudo^{246,247}. Nem todos os pacientes com pesquisa de EMA positiva no sangue têm DC. Resultados positivos ou fracamente positivos foram

detectados em casos de enteropatia sensível ao leite de vaca, de giardíase e em pacientes com resultado de biopsia intestinal normal (alguns desses provavelmente com DC latente)²⁴⁸. Esses anticorpos não são marcadores confiáveis para detecção de transgressões leves da dieta em adolescentes²⁴⁹.

O uso combinado dos EMAs e dos AGAs determina com grande acurácia a condição da mucosa intestinal: quando ambos são positivos, há 99% de chance de o paciente ter mucosa intestinal plana; e quando negativos, 99% de chance de a mucosa ser normal²⁵⁰.

Em 1997, descobriu-se que era a TTG o alvo da resposta auto-imune específica na DC⁶⁰. Isso permitiu o desenvolvimento de um teste ELISA mais independente do observador que o da imunofluorescência, para a determinação de anticorpos de classe IgA contra a transglutaminase²⁵¹. Foi comprovado posteriormente que esse teste era adequado para a triagem e para o acompanhamento de pacientes com a DC²⁵². Inicialmente, era utilizada a proteína de cabaia como substrato, com sensibilidade de 98,1% e especificidade de 94,7% na detecção de celíacos comprovados por biopsia²⁴⁷. A clonagem possibilitou desenvolvimento de técnica usando a transglutaminase humana (TGTh), com mais sensibilidade e especificidade^{253,254}. Quando se usa a TGTh, a sensibilidade é de 96 a 100% *versus* 89 a 94% da TGT de cabaia e a especificidade é de 84 a 100% *versus* 74 a 98%². A análise quantitativa dos anticorpos antiTGTh é superior à qualitativa na seleção de pacientes a serem submetidos à biopsia intestinal e o ponto de corte varia com o *kit*^{255,256}. A técnica de RIE provavelmente é mais sensível e mais específica que o método ELISA tradicional na pesquisa dos anticorpos antiTGTh²⁵⁷. Pesquisa de anticorpos antiTGT (AAT) pode ser positiva em casos de doença de Crohn, colite colagenosa, doença hepática crônica e intolerância alimentar múltipla²⁵⁸.

Testes utilizando AAA foram recentemente incorporados no diagnóstico da DC⁶³. Eles são particularmente úteis para detectar casos de DC com lesão grave da mucosa com sensibilidade de 100% e devem ser especialmente utilizados em pacientes EMA/AAT positivos com aspectos histológico de interpretação difícil ou quando a biopsia apresentar risco de morte. Além disso, podem constituir um modo útil de acompanhamento do tratamento das formas graves da doença, pois a IgA antimicrofilamentos desaparece com a retirada do glúten^{259,260}.

A análise proteômica detectou potenciais auto-antígenos para a DC e pelo menos três auto-anticorpos foram identificados: contra a ATP sintase beta e contra duas variantes da alfa enolase. É possível que sejam úteis no diagnóstico, no rastreamento e no acompanhamento da doença¹⁴⁵.

Os anticorpos pesquisados para rastreamento da DC geralmente são da subclasse IgA. A deficiência seletiva de IgA é 10 vezes mais comum em celíacos, podendo também estar associada a outras doenças²⁶¹.

Nos casos comprovados, recomendam-se testes que utilizem anticorpos antiIgG. A determinação de anticorpos EMA ou TGT da subclasse IgG é considerada superior à de anticorpos AGA IgG em tais casos¹¹⁰.

Na prática clínica, os testes sorológicos não mostraram a sensibilidade registrada na literatura¹⁷³. Isso provavelmente se deve à inclusão de pacientes com menor grau de atrofia de mucosa e que nem sempre expressam os anticorpos^{262,263}. Pacientes sintomáticos com anticorpos transglutaminase positivos e antiendomísio negativos têm taxa mais baixa de DC em comparação com aqueles com ambos os testes positivos²⁶⁴.

Estudo utilizando uma revisão sistematizada da literatura para avaliação da validade dos testes sorológicos no diagnóstico de rastreamento da DC mostrou que os testes que utilizam EMA e AAT têm sensibilidade e especificidade superiores àqueles que usam os AGAs. A sensibilidade daqueles testes parece ser menor quando existem alterações histológicas mais leves²⁶⁵.

A NASPGHAN recomenda a pesquisa de ATT como teste inicial para rastreamento da DC².

Testes sorológicos para diagnóstico diferencial da DC estão indicados em paciente com a combinação de diarreia persistente, pouco ganho de peso, perda de peso e naqueles com sintomas gastrintestinais persistentes como dor abdominal recorrente, vômitos, anorexia ou constipação; também nos com manifestações não gastrintestinais associadas à doença. Pacientes com risco aumentado de DC como casos de DM1, síndromes de Down, Turner e de Williams, deficiência seletiva de IgA, parentes de primeiro grau de celíacos e aqueles com tireoidite auto-imune também devem ser rastreados². Em crianças assintomáticas, recomenda-se que os testes, quando indicados, sejam realizados após os três anos de idade e que os indivíduos estejam em dieta contendo glúten por pelo menos um ano².

2.1.8.2 Biopsia e histopatologia

A biopsia da mucosa do intestino delgado permanece como passo essencial no diagnóstico da DC. Até o presente momento, diagnóstico baseado em critérios clínicos isolados ou mesmo corroborado por exames laboratoriais e sorológicos não é suficientemente confiável para manter-se um paciente em tratamento por toda a vida².

Os fragmentos podem ser obtidos por via endoscópica ou por cápsula de sucção, com resultados equivalentes para o propósito de diagnóstico e ambos os métodos são relativamente seguros²⁶⁶. Na DC, a mucosa proximal do intestino delgado é a mais afetada e o grau de acometimento decresce gradativamente nos segmentos distais, sendo que o íleo pode estar normal ou pouco comprometido¹⁷¹. Em alguns casos, entretanto, podem ser observadas anormalidades nas mucosas gástrica e retal²⁶⁷. As alterações na mucosa podem se distribuir em mosaico e variar em intensidade, de modo que o exame histológico em uma região pode mostrar atrofia total das vilosidades e em uma área adjacente ser normal ou ter alterações leves²⁶⁸. Espécimes devem ser retirados da porção mais distal do duodeno para evitarem-se distorções da arquitetura produzidas pelas glândulas de Brunner².

Observado a olho nu, o revestimento interno do intestino delgado mostra uma série de pregas constituídas por dobras da mucosa e, ao microscópio, observam-se criptas cercando vilosidades ou vilos, que são evaginações da mucosa (epitélio e lâmina própria), que se projetam na luz entérica e têm tamanho e forma variáveis, sendo, em geral, três vezes mais altas que largas^{269,270}. A relação vilosidade/cripta é de 4:1 a 5:1 em condições normais no adulto e na criança é de 3:1²⁶⁹.

Os achados histopatológicos clássicos da enteropatia são a atrofia das vilosidades, que podem estar ausentes (mucosa plana), hiperplasia das criptas, aumento dos LIEs e infiltração da lâmina própria por células inflamatórias, com aumento dos plasmócitos²⁶⁹.

Um aumento no número de LIE é o primeiro e mais sensível índice do efeito prejudicial do glúten na mucosa entérica, dando à superfície epitelial aspecto de maior celularidade²⁶⁹. No delgado normal a razão de linfócitos para células epiteliais é de seis a 40 LIEs para 100 enterócitos. Na maioria dos

celíacos essa razão é maior que 40 LIEs por 100 enterócitos²⁶⁹. A alta contagem de LIE nem sempre se correlaciona com o grau de atrofia de vilos e com a hiperplasia de criptas e pode ser vista também com estrutura vilositária normal²⁷¹. É encontrada em outras condições que incluem giardíase, hipersensibilidade às proteínas alimentares, rejeição de transplante intestinal, enteropatia auto-imune, enteropatia pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), gastroenterite, desnutrição, gastroenteropatia eosinofílica, superinfecção bacteriana e linfomas intestinais²⁶⁹.

O epitélio de revestimento pode estar muito comprometido, com altura reduzida, alteração da borda em escova e vacuolização do citoplasma, com acúmulo de vesículas cheias de lípidos^{171,272}. Os enterócitos tornam-se cuboidais, com altura nitidamente reduzida nos estágios mais avançados da doença¹⁷¹.

A hiperplasia de criptas, uma das primeiras alterações da arquitetura a ocorrer na DC, provavelmente é induzida por fatores de crescimento liberados por células do mesênquima ou, talvez, pelos LIEs²⁶⁹.

O volume da lâmina própria pode estar duas a três vezes maior e seus dois terços superiores conter mais células linfóides, principalmente células plasmáticas, mas as células T também estão aumentadas, inclusive as células T citotóxicas e as células *helper*. Neutrófilos, eosinófilos e mastócitos podem se acumular em percentagem maior que o usual²⁷². As células plasmáticas produzem IgA, IgG e IgM, porém a especificidade desses anticorpos está apenas parcialmente esclarecida, com culturas *in vitro* de tecidos de biopsia demonstrando produção de AGA e de EMA⁹⁸. Crescente número de evidências indica que a lâmina própria é o sítio dos eventos imunológicos da DC²⁷¹. Acredita-se que a alteração do epitélio seja um evento inicial na doença, sendo a resposta imunológica interpretada como consequência da lesão epitelial, seguida do acesso da gliadina à lâmina própria, resultando na expressão secundária de epítomos ocultos presentes no tecido conjuntivo. Existem, entretanto, evidências de que a gliadina desencadeia mecanismos que lesionam a mucosa entérica, atuando primariamente em elementos da lâmina própria, sendo o epitélio secundariamente afetado, isto é, o desarranjo epitelial é consequência do efeito primário da gliadina e dos anticorpos EMA, AAT, ARA sobre os miofibroblastos e a matriz extracelular do tecido conjuntivo²⁷².

O desenvolvimento das lesões se faz de forma gradativa, com vários tipos de achados anatomopatológicos. Marsh classificou as alterações histológicas da DC em vários tipos, baseados na sua gravidade¹¹¹:

- **Tipo pré-infiltrativo (tipo 0):** mucosa intestinal normal. Descrito em 5% dos pacientes com DH, mas que secretam AGA²⁶⁹, e em pacientes com EMA positivo e assintomático, definidos como celíacos potenciais²⁷¹.
- **Tipo infiltrativo (tipo 1):** arquitetura da mucosa normal, com o epitélio das vilosidades nitidamente infiltrado por linfócitos glúten-dependentes não mitóticos (LIE). Acomete 40% dos pacientes com DH e 10% de parentes de primeiro grau de celíacos. Não se associa a sintomas gastrintestinais nem a sinais de má-absorção²⁷⁰.
- **Tipo hiperplástico (tipo 2):** similar ao tipo infiltrativo, mas com criptas alargadas cujo epitélio, como as vilosidades, está infiltrado por LIE não mitótico. Encontrado em 20% dos pacientes com DH não tratada e é induzido pelo reteste com glúten em celíacos^{270,271}.
- **Tipo destrutivo (tipo 3):** é a chamada lesão celíaca clássica. Além dos achados do tipo hiperplástico, existe grau variável de atrofia das vilosidades. As criptas se alargam, os enterócitos se tornam cuboidais, os vilos desaparecem, a orla em escova se torna descontínua e há pronunciado aumento dos LIEs e das células plasmáticas na lâmina própria. É encontrado em pacientes sintomáticos, em 40% daqueles com DH e em 10 a 50% de parentes de primeiro grau de celíacos. Pode ser induzido pelo reteste com altas doses de glúten e, apesar das alterações, muitos pacientes são assintomáticos e classificados como subclínicos²⁷⁰. Apesar de característica, não é patognomônica da DC²⁷⁰.
- **Tipo hipoplásico (tipo 4):** pode ser considerado lesão terminal. Há atrofia total das vilosidades com hipoplasia das criptas, além de deposição de colágeno na mucosa e na submucosa e, usualmente, não responde ao tratamento dietético com esteróides ou agentes imunossupressores. Esses pacientes podem desenvolver complicações malignas²⁷⁰. Marsh considerou os tipos zero e quatro aspectos à parte na classificação.

Oberhuber, modificando Marsh, propôs a seguinte classificação para o espectro das alterações histológicas da DC²⁷³.

- **Tipo 0:** mucosa normal com menos de 40 LIEs/100 enterócitos.
- **Tipo 1:** é o tipo infiltrativo caracterizado por arquitetura dos vilos e profundidade das criptas normais, com aumento dos LIEs acima de 40/100 enterócitos.
- **Tipo 2:** é o tipo hiperplásico caracterizado por arquitetura das vilosidades normal, LIE acima de 40/100 enterócitos e hiperplasia de criptas. Esse estágio é raramente encontrado.
- **Tipo 3:** é o chamado tipo “destrutivo” de lesão. Divide-se em três diferentes subgrupos, dependendo do grau de atrofia das vilosidades:
 - a) **tipo 3A:** caracterizado por leve achatamento das vilosidades;
 - b) **tipo 3B:** caracterizado por acentuado achatamento das vilosidades;
 - c) **tipo 3C:** caracterizado por mucosa plana (achatamento total das vilosidades).

Além disso, em todos os três tipos há aumento na profundidade das criptas e dos LIEs. Atrofia leve das vilosidades indica menor grau de encurtamento; atrofia acentuada revela que somente restos curtos em forma de tenda das vilosidades são vistos; mucosa plana ou atrofia total significa que as vilosidades não são mais reconhecidas e que a superfície está achatada.

2.1.8.3 Testes laboratoriais

Cerca de 50% dos celíacos recém-diagnosticados têm anemia, geralmente em decorrência da deficiência de ferro que é absorvido no delgado proximal¹⁵⁵. Deficiência de vitamina B12 e de folato é vista menos freqüentemente, uma vez que a doença raramente acomete o íleo terminal¹⁵³. Doença celíaca com anemia grave, na ausência de gravidez, leva à suspeita de linfoma¹⁵³.

A deficiência das vitaminas D e K pode levar a alterações nos níveis de cálcio e fósforo e à coagulopatia, respectivamente²¹⁵. Hipertransaminasemia

persistente, presumivelmente de origem auto-imune, ocorre em 9 a 40% dos celíacos²⁶⁹. A má-absorção intestinal conduz à desnutrição, com hipoalbuminemia e baixa do colesterol *high density lipoprotein* (HDL) e *low density lipoprotein* (LDL)²¹⁵.

Sinais hematológicos de hipoesplenismo, como corpúsculos de Howell-Jolly e de Heinz, siderócitos, células irregulares e crenadas, acantócitos, microesferócitos, ocasionais eritroblácitos e trombocitose são freqüentes no celíaco não tratado²⁷⁰. A atrofia esplênica é comum na DC, mas seu mecanismo é desconhecido²⁷⁰. Aproximadamente 17% de celíacos recém-diagnosticados e 7% daqueles em DIG têm macroamilasemia, logo, ante sua presença, a possibilidade da doença deve ser lembrada²⁷⁴. A atividade da enzima conversora da angiotensina (ECA) nas fezes está significativamente maior nos casos não tratados e com atrofia subtotal das vilosidades do que naqueles em DIG e nos normais, tornando esse teste potencialmente útil na avaliação do índice de lesão do enterócito e de regeneração da mucosa²⁷⁵. Embora importantes para a avaliação e tratamento, nenhum desses testes deve ser utilizado para diagnóstico e sua solicitação depende do quadro clínico.

A determinação do teor de gordura fecal em fezes de 72 horas é o método mais aceito para estimativa da perda de gordura nas fezes¹⁷¹.

O teste oral de absorção da D-xilose é anormal em 70 a 80% dos celíacos não tratados, devido à má-absorção do açúcar¹⁷¹. Seu uso, porém, não dá diagnóstico específico, podendo mesmo ser normal em muitos pacientes com a forma atípica ou silenciosa das doenças¹⁵³.

2.1.8.4 Estudo por imagem

O estudo radiológico contrastado não tem valor diagnóstico e, portanto, é desnecessário na maioria dos casos¹⁷¹. Deve, entretanto, ser considerado em pacientes com perda acentuada de peso, dor abdominal, perda oculta de sangue ou sinais de obstrução para exclusão de complicações tipo linfoma, carcinoma e jejunoileíte e também casos recém-diagnosticados que não respondem adequadamente à DIG¹⁵³.

As anormalidades inespecíficas incluem edema e dilatação das alças, com espessamento ou obliteração das pregas da mucosa e, mais raramente, segmentação e floculação do contraste¹⁵³. Tomografia ou ressonância magnética abdominais pode fornecer dados para o diagnóstico ao revelar a ascite, hipoesplenismos e linfadenomegalia, mostrando cavitação dos linfonodos¹⁵³.

2.1.8.5 Endoscopia

Várias alterações endoscópicas foram descritas em pacientes com a DC: perda das pregas da *circularis mucosa*, padrão vascular visível e padrão mosaico na mucosa e micronodularidade do duodeno. Na criança, foram descritas pregas duodenais grosseiras, mucosa espiralada, padrão mosaico das lesões e da vasculatura visível e diminuição das pregas do duodeno. Com exceção do padrão mosaico, os outros aumentam com a idade. A diminuição das pregas não é vista em crianças com idade inferior a cinco anos. A cromoendoscopia não intensifica os achados²⁷⁶.

2.1.9 Abordagem diagnóstica^{2,70}

Suas múltiplas manifestações clínicas, por vezes sutis ou mesmo ausentes, fazem com que a DC seja subdiagnosticada. Uma abordagem diagnóstica requer capacidade para reconhecer as manifestações gastrintestinais e não gastrintestinais da doença por parte do clínico, além de alto grau de alerta quanto à possibilidade de sua existência. Pacientes suspeitos são submetidos aos testes de rastreamento para identificação dos candidatos à biopsia intestinal. Num primeiro passo, são solicitadas pesquisa de ATT e dosagem de IgA, esta para afastar deficiência de IgA entre os celíacos. Caso seja negativa e o paciente considerado de baixo risco, como aqueles apenas com diarreia, sem outros sintomas, a DC é pouco provável, a biopsia não está indicada, devendo-se pesquisar outra doença. Caso positiva, está indicada a biopsia. Aos pacientes com risco moderado, por exemplo, com diarreia com história familiar de DC, recomenda-se pesquisa de AAT e de EMA. Sendo ambas negativas, doença

pouco provável, biopsia não indicada. Em caso de qualquer uma ser positiva, está indicada a biopsia. Nos quadros fortemente sugestivos, como sintomas típicos com história familiar positiva, anemia ferropriva persistente ou crescimento comprometido, recomenda-se a biopsia mesmo com testes negativos.

Nos casos com biopsia compatível com DC, instituir a DIG. Constatando-se resolução total dos sintomas com o tratamento, fica estabelecido o diagnóstico da doença.

Casos com sorologia positiva e biopsia normal podem ser: resultado falso-positivo; estágio inicial da doença ou achados anatomopatológicos não detectados pelo patologista. Deve-se, então, rever as lâminas ou considerar-se nova biopsia, de preferência por via endoscópica. Caso possível, determinar os fenótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Sendo ambos negativos, a DC é muito pouco provável. Para testes negativos e histologia compatível, considerar outras causas de enterite. Testes e histologia negativos dificilmente devem ser tratados como DC. Lembrar que todos os pacientes devem estar em dieta contendo glúten.

Crianças assintomáticas, mas pertencentes a grupos de risco, tais como os parentes de primeiro grau de celíacos, aquelas com DM1, com doenças auto-imunes sabidamente associadas à DC e com síndrome de Down, de Turner ou de Williams devem ser rastreadas, de preferência aos três anos de idade. Estando os testes de rastreamento negativos, a doença é pouco provável, exceto nos casos de síndrome de Down e de diabetes, em que a positividade pode ocorrer mais tardiamente. Nessas crianças, repetir os testes em intervalos regulares durante alguns anos ou se surgirem sintomas sugestivos da doença. E, se possível, determinar os haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8.

Em casos de deficiência de IgA, proceder a testes para IgG, mantendo o mesmo raciocínio.

Crianças com idade inferior a dois anos podem ter pesquisa de AAT ou de EMA negativas, mesmo na presença da doença. Recomenda-se pesquisar os AGAs, que são os melhores marcadores para essa faixa etária.

2.1.9.1 Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial devem ser consideradas as doenças que cursam com diarreia crônica semelhante à da DC, tais como colite microscópica, insuficiência pancreática exócrina, intolerância às proteínas do leite, má-absorção de frutose. Desnutrição proteica-calórica primária, constipação intestinal e síndrome do intestino irritável também estão incluídos²⁶⁹. Um desafio no diagnóstico diferencial são as manifestações atípicas mencionadas anteriormente.

No diagnóstico diferencial dos achados radiológico e endoscópico estão o espru tropical, a enteropatia pelo HIV, a enteropatia por radiação e a reação aos transplantes²⁶⁹. Histologicamente, deve ser diferenciada da gastrenterite aguda por bactéria, vírus ou protozoários, da enterite crônica, dos linfomas e da diarreia persistente, entre outras²⁶⁹.

2.1.10 Tratamento

O tratamento da DC deve ser estabelecido somente após confirmação do diagnóstico²⁷⁰.

O tratamento convencional e único até o momento é a DIG. Isso implica evitar alimentos contendo trigo, centeio e cevada. Mesmo pequenas quantidades do glúten podem ser prejudiciais¹⁵⁵. A dieta deve ser mantida por toda a vida e, quando bem aceita, resulta na recuperação completa da inflamação intestinal²¹⁵.

Há dúvidas em relação ao conceito do que é DIG, gerando controvérsias a respeito de como rotular um produto isento de glúten²⁷⁷. Aguardam-se resultados de pesquisa para estabelecer-se o nível de tolerância ao glúten e um método de detectá-lo em pequenas quantidades na dieta²⁷⁷. Estimou-se que um limiar seguro e racional seja a ingestão diária de 100 ppm (igual a 100 mg de glúten/kg), desde que a ingestão diária de farinha sem glúten não exceda a 300 g²⁷⁸. Nesse nível de ingestão há boa recuperação da mucosa. Mostrou-se também que não há como evitar completamente a ingestão de glúten e que muitos produtos considerados sem ele o contêm em quantidades variáveis²⁷⁸.

Não existem dúvidas quanto à exclusão do trigo, da cevada e do centeio, entretanto, a exclusão da aveia e do amido de trigo da dieta é

controversa²⁷⁷. Há estudos envolvendo adultos e crianças, sugestivos de que a inclusão da aveia é segura²⁷⁹⁻²⁸³. Outros mostraram que a aveia pode provocar atrofia das vilosidades e dermatite, uma situação que, embora rara, é preocupante²⁸⁴. Nos EUA e no Canadá, devido à possibilidade de contaminação, o uso da aveia não é recomendado²⁸⁵. O amido de trigo usado em alguns países da Europa também não é utilizado nos EUA e no Canadá²⁷⁷.

No nosso meio, os alimentos enlatados, salsichas, lingüiças, salames e presuntos podem conter trigo em sua preparação e o café cevada¹⁷¹. Alimentos cuja composição é desconhecida não devem ser ingeridos.

A adesão à dieta nem sempre é fácil, pois implica mudanças de hábitos alimentares já arraigados e adaptação a um novo tipo de alimentação. O tratamento adequado requer uma equipe que inclui o paciente, a família, o médico, o nutricionista e grupos de suporte ao celíaco; abordagem individualizada; compreensão da qualidade de vida com o uso de informações atualizadas; acompanhamento rígido com monitoramento da adesão à dieta e do estado nutricional; além de informações adicionais e suporte psicológico²⁸⁶.

As seguintes recomendações para abordagem dos pacientes podem formar o termo inglês **celiac**¹⁵⁵:

Consultas com o nutricionista especializado

Educação a respeito da doença

Longa adesão à DIG

Identificação e tratamento das deficiências nutricionais

Acesso a um grupo de apoio

Contínuo acompanhamento por equipe multidisciplinar.

A dieta deve ser feita sob orientação de nutricionista experiente, havendo necessidade de cuidadosa explanação da doença, das suas complicações e da necessidade de prevenção. Especial atenção deve ser dada ao paciente com poucos sintomas ou assintomático. Uma história de produtos isentos de glúten ajuda. Paciente cujos sintomas persistem ou que os desenvolve após um período livre pode não estar com adesão completa à dieta ou ter outro problema não relacionado com a doença²⁸⁶. A causa mais comum de recidiva é o consumo de glúten inadvertidamente ou não²⁸⁶. O médico deve alertar a respeito de alimentos que contêm glúten oculto como cereais, cerveja, milho ou arroz com

malte de cevada como aromatizante. Alguns medicamentos contêm glúten em seu excipientes²⁸⁶. Há casos, principalmente em mulheres, em que ocorre deterioração dos sintomas, sendo atribuída essa resposta paradoxal à infecção por *Helicobacter pylori* ou à ausência de fibras na dieta²⁷⁰.

Caso seja identificada deficiência de vitaminas, tais como as lipossolúveis, a B12 ou folato ou de cálcio, fósforo, ferro, zinco e magnésio, seu tratamento deve ser instituído²⁶⁹. No celíaco recém-diagnosticado, deve-se pesquisar osteoporose¹⁵⁵.

Em cerca de 20% dos pacientes há necessidade de exclusão da lactose na dieta por aproximadamente 30 dias devido à deficiência de lactase no delgado¹⁷¹.

Pacientes que não responderem à dieta após meses podem necessitar de terapia com corticóides para melhora clínica e histológica. A administração dessas drogas deve ser considerada nos casos de DC complicada por duodenojejunita ulcerativa, de incapacidade de o paciente tolerar a dieta enquanto a doença está piorando, de deterioração da condição apesar da adesão ao tratamento, de espru refratário (ER) ou de crise celíaca¹⁷¹.

O acompanhamento do paciente inclui visitas periódicas avaliando sintomas e adesão à dieta e monitorando as complicações. Na criança, controla-se também o crescimento. Deve-se sempre reforçar os efeitos benéficos da dieta e a necessidade de sua manutenção pelo resto da vida¹⁵⁵. Recomenda-se monitoração dos AATs IgA após seis meses de tratamento. Sua normalização indica boa adesão². A completa resolução dos sintomas é outra evidência de boa adesão e, nesses casos, a avaliação pode ser anual, desde que permaneçam assintomáticos². Em pacientes permanentemente sintomáticos ou com sintomas após período livre, está indicada a pesquisa de AATs circulantes. Teste positivo sugere ingestão de glúten e revisão da dieta. Teste negativo sugere outra causa que não a DC e, se ela não for encontrada, considerar-se a repetição da biopsia intestinal².

Alguns grupos recomendam biopsia intestinal após três ou quatro meses de tratamento. No caso de persistência das alterações histológicas, outra causa que não a DC deve ser excluída. A viabilidade de testes acurados diminui a necessidade de uma segunda biopsia. Esta deve ser reservada para pacientes com resposta insatisfatória ou equívoca à DIG. Uma queda no título de anticorpos

séricos em geral indica melhora nas alterações histológicas. Os EMAs são preditores pobres da persistência ou não da atrofia das vilosidades. A soroconversão desses anticorpos não substitui a biópsia²⁸⁷.

O teste do hidrogênio expirado confirma resposta à DIG, podendo ser utilizado para monitorar a melhora da mucosa nos celíacos. É, contudo, menos informativo nos pacientes assintomáticos e em crianças mais velhas^{288,289}.

A concentração de citrulina plasmática correlaciona-se com o grau e a extensão da atrofia das vilosidades, sendo menor quanto maior o comprometimento da mucosa. Aumenta de acordo com a melhora histológica. Foi comprovado que pode ser um marcador simples e factível da redução da massa de enterócitos²⁹⁰.

O desafio pelo glúten deve ser reservado para pacientes cujo diagnóstico permaneça duvidoso após período de dieta sem glúten e também quando tiver sido feito na infância baseado em biópsia sem teste positivo, pois se sabe que existem doenças que simulam a DC⁷⁰.

Com a melhor compreensão das bases moleculares da doença, várias alternativas de tratamento foram aventadas. Podem ser citados: desenvolvimento de grãos geneticamente detoxicados; “vacina celíaca” oral e intranasal^{291,292}, inibidores dos efeitos da zonulina na permeabilidade intestinal¹³⁷; inibidores da AAT intestinal, detoxicação dos péptides gliadínicos no intestino via suplementação oral de peptidase¹³² e bloqueadores da ligação dos péptides do glúten às moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8²⁹³. Outros possíveis tratamentos incluem terapia por citocinas e com inibidores seletivos de adesão de moléculas que interferem na reação inflamatória, alguns dos quais são promissores²⁹³, ou ainda inibição de células T glúten-reativas, integrantes da NKG2D²⁹³. Esses estudos se acham em andamento.

2.1.11 Complicações

As complicações da DC ocorrem após muitos anos de doença e são mais comuns nos adultos²⁶⁹. Várias delas como a osteopenia/osteoporose, hipoesplenismo, hepatopatia e infertilidade já foram referidas. Entre as mais importantes, estão as doenças malignas e o espru refratário (ER).

Vários tipos de tumores malignos podem resultar diretamente da DC e já se observou que a maior incidência nos doentes não tratados reduz-se àquela da população geral após alguns anos de tratamento²⁹⁴. Foram relatados carcinoma escamoso do esôfago, da faringe e da cabeça e pescoço; adenocarcinoma do delgado e linfoma não-hodgkin²⁹⁵. Os linfomas não-hodgkin são dos tipos T e B e encontram-se tanto no intestino quanto extra-intestinal¹¹⁰. A prevalência de linfoma nos celíacos é de 6 a 8%, com a maioria dos casos manifestando-se na sexta década, com recorrência de diarreia, perda de peso, dor ou perfuração aguda, obstrução intestinal ou hemorragia²⁷². Entretanto, alguns acham que o risco aumentado de desenvolvimento de linfoma no celíaco é mais baixo do que se pensa²⁹⁸. O mecanismo responsável por essa maior incidência de tumores malignos é desconhecido²⁹⁸. A DIG mantida por longo tempo teria efeito protetor, reduzindo o risco de linfoma^{294,297}. O risco, portanto, é especialmente alto nos pacientes com doença de longa duração precedendo a instituição da dieta²¹⁵.

Apesar de grave, a jejunoileíte ulcerativa é uma complicação rara da DC. Caracteriza-se por ulceração crônica e constrição do delgado e, menos comumente, do cólon²⁷⁰. Manifesta-se com deterioração do quadro clínico, diarreia crônica, dor abdominal e perda de peso. O exame radiológico freqüentemente está alterado e a imagem mais sugestiva é o estreitamento intestinal com evanescimento do padrão de mucosa²⁷⁰. A enteroscopia é útil no diagnóstico, por possibilitar a biopsia. Noutras vezes, há necessidade de laparotomia com biopsia. Essa doença pode ser manifestação inicial de linfoma. Logo, nos espécimes de biopsia devem ser investigadas alterações sugestivas dessa entidade. Uma resposta terapêutica adequada aos corticóides ocorre em número limitado de pacientes e a excisão cirúrgica dos segmentos mais afetados torna-se o tratamento indicado²⁷⁰.

O ER refere-se aos casos de diarreia e atrofia vilositária persistente após pelo menos seis meses de DIG¹¹⁰. Em aproximadamente 73% dos pacientes com ER foi demonstrada população anormal de LIE que não expressava receptores CD8, CD4 e outros receptores das células T^{57,110}. Esses pacientes são considerados como tendo linfoma críptico de células T¹¹⁰. O prognóstico desses casos é reservado. Os AAAs são especialmente úteis no diagnóstico do ER,

havendo significativa correlação com a gravidade de atrofia da mucosa e sua presença indica enteropatia grave²⁶⁵.

O tratamento é feito com corticóides e imunossupressores e, se necessário, nutrição enteral⁷⁰. O uso de infliximabe e de alentusimabe foi proposto como possíveis formas de tratamento^{298,299}.

2.1.12 Prognóstico

O prognóstico nos celíacos adequadamente tratados é muito bom, sendo a evolução favorável na grande maioria, com normalização dos sintomas inclusive na esfera psicológica e no desenvolvimento neuropsicomotor. O risco de complicações malignas torna-se idêntico ao da população normal. Persistem algumas questões a serem respondidas, tais como: quem deve ser rastreado? Qual o nível máximo de glúten tolerado? Qual o significado da forma silenciosa da doença? A busca por uma forma alternativa de tratamento é imprescindível¹¹⁰.

2.2 Doença celíaca e enfermidades neurológicas

2.2.1 Introdução

Levando-se em consideração que as manifestações clínicas da doença celíaca se relacionam à má-absorção, pensava-se ser o trato gastrintestinal sempre o órgão alvo e julgava-se ser o comprometimento intestinal um pré-requisito para desenvolvimento de outras manifestações³⁰⁰. Isso atrasou a melhor compreensão do espectro clínico da doença. Atualmente, crescentes evidências indicam que doenças neurológicas podem estar associadas à DC e ao glúten da dieta.

2.2.2 Histórico

Atribui-se a Cooke e Smith a primeira descrição sistematizada da associação entre doença celíaca e distúrbios neurológicos após introdução da biopsia intestinal³⁰¹. Os autores descreveram os quadros clínico e laboratorial de 16 celíacos adultos com graves distúrbios neurológicos e os achados de necropsia em nove deles³⁰¹. A ataxia sensitiva foi o achado clínico predominante e a maioria dos casos teve evolução desfavorável. Em quatro pacientes a causa principal de óbito foi neuropatia. A duração da doença variou de cinco a nove meses e a presença ou ausência de ácido fólico, vitamina B12 ou a dieta não constituíram fatores precipitantes, agravantes ou atenuantes do quadro. Os achados histológicos incluíram diminuição do número de células de Purkinje e desmielinização esponjiforme das colunas lateral e dorsal da medula. Em quatro casos encontrou-se infiltração linfocitária na medula espinhal, no hipotálamo, no cerebelo e no tronco encefálico. Os autores especularam se deficiência vitamínica mínima ou absorção de uma toxina desconhecida poderia ser a causa. Na mesma revista foram publicados os achados de coloração vital e microscopia eletrônica das terminações nervosas intramusculares em casos de neuropatia em DC de adultos³⁰².

Há, entretanto, referências anteriores a Cooke. Em 1908, Curnigie Brown, no seu livro intitulado "*Sprue and its Treatment*", fez referência a distúrbio neurológico associado à DC³⁰³. Em 1925, Elder reportou um paciente com espru, ataxia e anestesia nos membros inferiores³⁰⁴. Reed e Ash (1927) descreveram outro paciente com espru atípico e em um deles degeneração *post-mortem* da coluna lateral da medula espinhal³⁰⁵. Ashford (1932) considerou que, no espru, os sintomas de comprometimento da medula espinhal, com exceção de parestesia e de câibras, eram raros e não característicos³⁰⁶, opinião compartilhada por Sheeny cerca de 30 anos depois³⁰⁷. Em extensa revisão da literatura a respeito dos aspectos neurológicos do espru tropical e da esteatorréia idiopática, Woltman e Heck (1937) concluíram que em mais de 200 relatos somente 20 eram aceitáveis. Referenciaram também casos de neuropatia grave em pacientes com espru não tropical³⁰⁸. Cooke, Peeney e Howkins (1953) registraram dois pacientes com sinais neurológicos graves entre 100 com esteatorréia idiopática. Quatro, da mesma série, posteriormente desenvolveram problemas neurológicos³⁰⁹.

Richmond e Davdson (1958) e Green e Wöllaegeer (1960) também descreveram casos de esteatorréia idiopática com comprometimento neurológico^{310,311}.

Relatos anteriores a 1960 são considerados com reserva, por antecederem à introdução da biopsia intestinal³⁰³.

2.2.3 Epidemiologia

Até o momento não há estudos extensos sobre a ocorrência de distúrbios neurológicos em celíacos. A verdadeira prevalência é difícil de ser estimada devido aos diferentes critérios de estudo e ao fato de a maioria das análises de prevalência ter sido realizada em grupos selecionados de pacientes em centros de referência terciários³¹². Finelli *et al.* estimaram que 10% dos celíacos desenvolvem complicações neurológicas³¹³. Tengah *et al.* relataram as condições neurológicas e psiquiátricas em 189 de 620 pacientes com DC, sendo a depressão, a epilepsia e a enxaqueca os achados mais comuns³¹². Recentemente, Cicarelli *et al.* encontraram maior prevalência de cefaléia, distímia e neuropatia periférica em 172 celíacos adultos³¹⁴. De maneira geral, calcula-se que 6 a 10% de adultos com DC têm distúrbios neurológicos³⁰⁰. Acometem mais o sexo masculino e qualquer idade²⁷⁰.

Zelnik *et al.* demonstraram prevalência de distúrbios neurológicos de 51,4% em crianças celíacas em comparação com 19,9% nos controles³¹⁵. Outro estudo envolvendo 75 crianças celíacas mostrou no exame por ressonância magnética lesões hiperintensas na substância branca em 20% dos pacientes³¹⁶. Como a DC afeta 1:300 a 1:82 pessoas, é possível que o envolvimento do sistema nervoso esteja sendo subestimado³¹².

Em um período de três anos, estudo feito em uma clínica envolvendo 144 pacientes mostrou que 7% de novos celíacos foram detectados devido a sintomas neurológicos³¹⁷. Hadjivassiliou *et al.* encontraram prevalência de 57% de AGAs circulantes em comparação com 5% no grupo-controle. Foram biopsiados 26 pacientes do primeiro grupo e nove deles (35%) tiveram histologia positiva para DC³¹⁸.

Lahat *et al.*, estudando a prevalência de marcadores celíacos em crianças com diversos distúrbios neurológicos, encontraram AGAs tipo IgG

positivos em 13% de 167 pacientes em comparação com 9% do grupo-controle. Não foi feita biópsia intestinal nesses pacientes³¹⁹. Salur *et al.* verificaram AGAs e ARAs positivos em 8,3% de 203 pacientes com distúrbios neurológicos. Desses, três tiveram histologia compatível com doença celíaca³²⁰.

2.2.4 Distúrbios neurológicos em pacientes com doença celíaca

Com o advento de melhores condições de diagnóstico, houve aumento no reconhecimento das complicações neurológicas da DC e grande variedade de quadros clínicos foi descrita¹¹⁰. A maioria dos quadros descritos foi constituída por relato de casos ou séries com pequeno número de pacientes. Uma revisão de 1964 a 2000 mostrou que a ataxia e a neuropatia periférica foram as manifestações neurológicas mais comuns em pacientes com DC bem estabelecida³⁰³. As complicações neurológicas podem ocorrer mesmo na ausência de má-absorção.

Vários autores descreveram distúrbios cerebelares e espinocerebelares associados à DC bem diagnosticada, principalmente em adultos^{301,313,321,322}. Há relatos de casos atribuídos à deficiência de vitamina E e outros sem evidências de distúrbio nutricional^{323,324}. Estudo feito com ressonância magnética mostrou alterações cerebrais e cerebelares^{325,326}. Necropsias desses pacientes mostraram infiltrado perivascular de células inflamatórias comprometendo predominantemente o cerebelo, com redução do número de células de Purkinje, lesão das colunas posteriores da medula e infiltração esparsa dos nervos periféricos³²⁶. A resposta à DIG foi variável. Um relato demonstrou eficácia da imunomodulação com imunoglobulinas intravenosas³²⁷.

Vários autores sugerem associação entre a doença celíaca e a epilepsia. Alta prevalência de epilepsia (3,5 a 5,5%) foi relatada em celíacos, a maioria do tipo parcial complexo^{328,329}. Pesquisa retrospectiva sugeriu prevalência de 3,6% ao longo da existência em 388 celíacos³³⁰. Pengiran Tengah encontrou 4% de epiléticos em pacientes celíacos³¹².

A neuropatia periférica é comum e pode acometer até 49% dos celíacos³. Em geral, apresenta-se como quadro crônico simétrico, com perda de sensibilidade. Formas motoras e/ou autônomas podem ocorrer³³¹. Foi

demonstrado que essa polineuropatia é do tipo axional e afeta as fibras sensitivas e as motoras³³¹. Neuropatia do tipo desmielinizante também foi descrita³¹².

Existem poucos estudos da associação da doença celíaca com cefaléia. Cicarelli *et al.* relataram prevalência de cefaléia (tensional e/ou enxaqueca) de 46%, comparado com 29% dos controles³¹⁴. Há relatos de que a cefaléia está presente em aproximadamente 28% dos celíacos²⁰². Revendo as manifestações neurológicas em 620 pacientes celíacos com DC, Pengiran Tengah *et al.* encontraram enxaqueca em 20 (3,2%) e cefaléia tensional em quatro (0,6%). Nessa série, o achado mais comum foi a depressão³¹².

Foram também relatados mioclônus^{322,332,333}, demência^{334,335}, leucoencefalopatia multifocal progressiva³³⁶, encefalite do tronco encefálico³³⁷, miopatias^{338,339}, neuropatia progressiva fatal³⁴⁰, mononeurite múltipla e vasculite do sistema nervoso central³¹⁹.

Entre os distúrbios psiquiátricos, a depressão foi o mais comum, ocorrendo em um terço dos pacientes, independentemente da idade^{341,342}. Celíacos não tratados exibiram quadros psicóticos como esquizofrenia²⁷⁰. A associação com autismo é questionável^{314,315}. Os efeitos da dieta sobre a depressão e o autismo são controversos^{327,329}.

Na criança e no adolescente os dados são limitados. Embora menos freqüentes, estudos mostram que muitos problemas originalmente descritos em adultos podem ser observados na criança e no adolescente. Kieslich *et al.*, avaliando 75 crianças celíacas em DIG, encontraram sintomas neurológicos em 10 (13%). Investigação por ressonância magnética mostrou lesões na substância branca, com diferentes graus de intensidade. Essas lesões, hiperintensas em T2, eram predominantemente biparetal e do lado esquerdo³¹⁶. Quadros de ataxia são muito raros. Esses autores descreveram dois pacientes com ataxia leve³¹⁶ e Zelnik *et al.* referiram seis³¹⁵. Muller *et al.* informaram uma criança em que o quadro de ataxia precedeu o diagnóstico da doença celíaca³⁴⁰.

Convulsões febris benignas foram encontradas por Zelnik *et al.* em quatro pacientes e em três por Kieslich *et al.*³¹⁵.

Crises epilépticas generalizadas motoras, parciais e de ausência típica foram referidas, mas são consideradas raras³⁴⁰. Alterações eletrencefalográficas do tipo ondas agudas centrotemporais, lentificação difusa e padrão espícula-onda lenta 3cps foram relatadas, sem terem correlação com o tempo de exposição ao

glúten³⁴⁰. Estudo envolvendo cerca de 2.000 crianças com DC não mostrou associação da doença com a epilepsia³⁴⁰

A única forma de epilepsia, até o momento, com forte associação com a DC é a síndrome de Gobbi ou epilepsia com calcificações cerebrais. Descrita principalmente em italianos, foi verificada também na França, Finlândia e Argentina³²⁹. As crises epilépticas podem preceder as manifestações da DC. Recomenda-se rastreamento rotineiro da doença nessas crianças³⁴⁵⁻³⁴⁸.

A cefaléia foi considerada o sintoma mais comum em crianças celíacas, 27,9% comparados com 8,8% dos controles, sendo do tipo enxaquecoso tensional ou inespecífico. Desses pacientes, 35,5% tinham DC enteropática clássica, os outros 64,5% tinham DC de início tardio³¹⁵. Roche-Herrero *et al.* registraram cefaléia em 39,5% de crianças e adolescentes com doença celíaca³⁴⁹.

Complicações adicionais como neuropatia periférica, miopatia, encefalopatia e mielopatia são muito raras na criança³¹⁶. Zelnik *et al.* preconizaram casos de distúrbio de aprendizado, hipotonia, atraso de desenvolvimento e transtorno por déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em seus pacientes³¹⁵.

A concentração total de carnitina no sangue pode estar significativamente baixa nas crianças celíacas, de forma que a doença deve ser considerada causa potencial de deficiência secundária de carnitina. O tratamento pela dieta sem glúten resultou em normalização dos níveis sanguíneos de carnitina³⁵⁰.

2.2.5 Doença celíaca oculta e sensibilidade ao glúten em pacientes com distúrbios neurológicos

Apesar de complicações neurológicas já serem reconhecidas, o mais importante para o neurologista é saber se pacientes com desordens neurológicas têm ou não doença celíaca. Em 1996, Hadjivassiliou *et al.* mostraram excesso de AGAs em pacientes com distúrbios neurológicos de causa desconhecida, associados ou não à enteropatia. Sugeriram, então, a possibilidade de as manifestações neurológicas precederem as da DC ou mesmo serem a única manifestação clínica da doença³¹⁸. De seus pacientes, somente 35% tiveram

evidências histológicas de doença celíaca. Os demais 65% foram considerados sensíveis ao glúten. O alvo seria o sistema nervoso e não o intestino, semelhantemente ao que acontece na DH, em que a pele é o alvo³⁵¹.

Por sensibilidade ao glúten entende-se um estado de resposta imunológica aumentada ao glúten ingerido, acometendo indivíduos geneticamente predispostos³²⁷. Pode afetar praticamente qualquer órgão sem concomitante comprometimento intestinal. O fator unificante é a melhora dos sintomas pelo tratamento com a dieta sem glúten, conforme já referido²⁰².

A partir de 1966, numerosos distúrbios neurológicos sem sinais de comprometimento do trato gastrointestinal foram descritos, englobando casos de encefalopatia, coréia, disfunção do tronco encefálico, mononeurite, mielopatias, enxaquecas, miopatias, revelando um espectro muito amplo de manifestações neurológicas da sensibilidade aumentada ao glúten³²⁷. Mesmo entre esses casos a ataxia e a polineuropatia periférica também foram as mais comuns³⁰³. A maioria dos relatos foi feita em adultos com doenças neurológicas mais graves, indicando que esses problemas provavelmente ocorriam após muitos anos³⁰³.

A ataxia, descrita principalmente em adultos, pode verificar-se também no adolescente. Em geral, é de progressão lenta, embora ocasionalmente possa ter evolução rápida, com desenvolvimento de disfunção cerebelar em um ano³⁰³. Frequentemente associa-se ao mioclono. Afeta principalmente os membros inferiores e raramente vem acompanhada de sinais extrapiramidais. A ressonância magnética mostra atrofia cerebelar e, às vezes, anormalidade na substância branca^{303,326}. Exame anatomopatológico de pacientes com ataxia pelo glúten mostrou redução difusa das células de Purkinje, gliose astrocítica, vacuolização do neurópilo, infiltração difusa de linfócitos T na substância branca e infiltrado perivascular por células inflamatórias, principalmente linfócitos T. Essas alterações ocorrem principalmente no cerebelo. Na coluna posterior da medula, foi encontrado pequeno número de linfócitos T e de macrófagos. O sistema nervoso periférico mostrou infiltrados de linfócitos nos espaços perivasculares³²⁶.

Outra manifestação comum é a neuropatia periférica. Estudo feito em 101 pacientes com neuropatia considerada idiopática revelou prevalência de sensibilidade ao glúten de 40%. A forma mais comum é a sensitivo-motora axonal. Usualmente, tem evolução crônica, sendo gradualmente progressiva.

Mononeurite múltipla, miopatias, síndrome do homem rígido e neuromiotonia foram também descritos³⁰³.

A sensibilidade ao glúten pode provocar cefaléia episódica com alterações da substância branca cerebral na ressonância magnética³⁰³.

Pacientes com vasculite sistêmica e envolvimento neurológico mostraram alta incidência de sensibilidade ao glúten, refletindo, talvez, a natureza auto-imune da doença³⁵¹.

Alguns pesquisadores acham que a exposição prolongada ao glúten nas pessoas sensíveis seria o gatilho para o desenvolvimento dessas doenças neurológicas³⁰³.

Estima-se prevalência de 0,8 a 2,5% da doença celíaca entre os epiléticos^{352,353}. Foram descritas crises generalizadas, mioclônicas, tônico-clônicas, parciais complexas e parciais com generalização, com resposta favorável ao tratamento³⁵². Uma pesquisa em crianças com epilepsia parcial mostrou que nenhum paciente com espícula centro-temporais teve rastreamento para DC positivo, ao passo que em 8% dos com paroxismos occipitais a doença foi confirmada pela biópsia³⁵⁴.

Foi comprovada doença celíaca em adultos e crianças com acidente vascular cerebral de causa indeterminada^{351,355}.

Em investigação etiológica da enxaqueca, 4,4% dos pacientes revelaram-se celíacos, comprovando que parcela significativa de enxaquecosos pode ter DC³⁵⁶. Casos de cefaléia atípica também foram encontrados³⁵⁷. Em um grupo de pacientes com enxaqueca e alterações da substância branca no estudo pela ressonância magnética, encontraram-se AGAs circulantes. Esses pacientes eram HLA-DQ2 positivos e a biópsia foi compatível com doença celíaca. O tratamento dietético resultou em alívio do sintoma³⁵⁸. Maior prevalência de AGA circulante foi também encontrada em pacientes com doenças neuromusculares de origem obscura. O rastreamento da DC nesses casos foi recomendado³⁵⁹.

Lahat *et al.* constataram AGA do tipo IgG em 13% de seus pacientes em comparação com 9% do grupo-controle. Nenhum dos pacientes foi positivo para anticorpo antogliadina do tipo IgA ou EMA, permitindo aos autores concluir que não havia associação entre distúrbios neurológicos comuns sem diagnóstico específico na criança e doença celíaca³¹⁹. Salur *et al.* revelaram doença celíaca em três de 206 crianças com distúrbios neurológicos, sugerindo que deveria ser

feito rastreamento rotineiro da DC em pacientes pediátricos com distúrbio neurológico de causa indeterminada³²⁰.

2.2.6 Patogênese

O mecanismo de comprometimento do sistema nervoso na DC e na sensibilidade ao glúten permanece obscuro. Doença gastrointestinal primária pode desempenhar importante papel no desencadeamento de distúrbios neurológicos na criança e no adulto. O eixo intestino-cérebro é central na gênese da encefalopatia hepática, o exemplo mais característico. A semelhança entre as manifestações clínicas dessa encefalopatia e o autismo (regressão no desenvolvimento em criança previamente normal acompanhada de doença gastrointestinal imune-mediada) levou à hipótese de que mecanismo análogo ao da encefalopatia tóxica poderia ocorrer em autista³⁶⁰.

Há evidências sugestivas de que péptides opióides possam estar entre os moduladores centrais de cada síndrome. Autistas sem sinais de distúrbio gastrointestinal demonstraram permeabilidade intestinal alterada³⁶⁰. A implicação de sensibilidade ao glúten no autismo baseia-se principalmente na hipótese de que a mucosa intestinal anormal permitiria a absorção de proteínas como glúten e a caseína. Isso resultaria um excesso de péptides que provocariam reação imune ou agiriam como exorfina, afetando diretamente o sistema nervoso. Excesso de péptides derivados dessa absorção aumentada ou por diminuição na ação das peptidases é também a base para hipótese de excesso de opióides³²⁷. Isso explicaria a melhora observada nesses pacientes quando em dieta sem glúten e sem caseína³⁶⁰.

A hiperplasia nodular linfóide íleocolônica foi descrita em coortes de criança com autismo e TDAH, alvitrando que doença gastrointestinal pode ser relevante em diferentes distúrbios do desenvolvimento/comportamento³⁶¹. Compostos neuroativos do lúmen intestinal poderiam atravessar a mucosa, cruzar a barreira hematoencefálica e causar sintomas psiquiátricos, cognitivos e de comportamento na DC não tratada, na qual a inflamação da mucosa aumenta a permeabilidade intestinal e a absorção e excreção de péptides neuroativos³⁶⁰.

Existe hipótese de que a deficiência de nutrientes neuroprotetores ou neurotróficos, tais como piridoxina, vitaminas E e B12, ácido fólico, biopterina e carnitina, necessários à manutenção da função neurológica normal, poderia participar do desenvolvimento dos déficits neurológicos³¹³. No entanto, o fato de somente uma minoria dos pacientes ter sinais de má-absorção, de essas deficiências nem sempre serem detectadas, a reposição dessas substâncias raramente melhorar o quadro clínico, a biopsia jejunal ser freqüentemente normal e as manifestações neurológicas em geral precederem as gastrintestinais, torna essa possibilidade pouco provável³¹³.

Significativa redução do triptofano plasmático foi evidenciada em celíacos tratados e não tratados, indicando a possível existência de reação metabólica diminuindo o transporte do aminoácido para o cérebro, o que leva a quadros de depressão e outros distúrbios afetivos, pela redução da síntese de serotonina³⁶².

Soro de pacientes com doença celíaca ativa contém anticorpos do tipo IgA que reagem com estrutura dos vasos sanguíneos cerebrais. Esses anticorpos estão ausentes em celíacos tratados e em não celíacos, indicando que esse fato pode estar relacionado com as manifestações neurológicas³⁶³.

Mecanismo auto-imune poderia ser a causa. Acredita-se que tanto a imunidade celular quanto a humoral estão implicadas na gênese da disfunção neurológica nos casos de sensibilidade ao glúten. Achados neuropatológicos de pacientes com ataxia pelo glúten revelam um processo inflamatório com infiltração por células T do cerebelo, com perda das células de Purkinje, envolvendo, pois, a imunidade celular³²⁶. Além disso, foi mostrado que o líquido desses pacientes tem aumento de bandas oligoclonais e da cinina 1P-IO, substância que ativa as células T^{364,365}.

O soro desses pacientes tem anticorpos antineuronais circulantes. Esses anticorpos se ligam aos neurônios do sistema nervoso central e entéricos³⁶⁶ e também à superfície das células de Schwann, aos nós de Ranvier e aos axônios dos nervos periféricos e comumente estão relacionados a neuropatias periféricas auto-imunes³²⁷.

Relato muito recente revelou que anticorpos antineuronais na doença celíaca provocam neurodegeneração via apoptose mitocôndria dependente³⁶⁷.

Anticorpos antigliangliósides podem mediar sintomas neurológicos. Foram encontrados em 65% de adultos celíacos com polineuropatia periférica. Em crianças celíacas também foi encontrado aumento desses anticorpos³⁶⁸.

O glúten e os AGAs podem participar da patogênese. O glúten agrava a epilepsia em celíacos com clacificações cerebrais³⁴⁶. As AGAs tipo IgG têm reação cruzada com as células de Purkinje, que compartilham epítomos com a gliadina, induzindo disfunção neurológica por provável dano celular imunomediado³⁶⁴. Os AGAs já foram encontrados no líqüor, reforçando a hipótese de origem imune da sensibilidade ao glúten³⁶⁹. Não se sabe, entretanto, se esses anticorpos resultam de produção intratecal, de passagem por uma barreira hematoencefálica com permeabilidade aumentada, de elevação do nível do anticorpo no sangue ou se constituem apenas um epifenômeno³⁶⁹. Examinando a reatividade cruzada da resposta humoral antigliadínica no tecido nervoso, Alaedine *et al.* descobriram que os AGAs podem ter reação cruzada com a sinapsina I, uma fosfoproteína encontrada no citossol da maioria dos neurônios do sistema nervoso. O grau de reatividade cruzada pode variar em diferentes pacientes com sensibilidade ao glúten. Isso poderia ajudar na determinação do potencial patogênico do anticorpo. Como a presença da sinapsina I foi demonstrada em células não neuronais, o efeito patogênico da reação imune anti-sinapsina pode estar filiado às manifestações extra-intestinais da sensibilidade ao glúten³⁷⁰.

Cervio *et al.* referenciam que os AGAs e ATTs contribuem para a disfunção neurológica, alterando o apoptose celular, porém em menor escala que os anticorpos antineuronais³⁶⁷.

Recentemente, Hadjivassiliou, Mäki e Sanders confirmaram a presença de ATT tissular no intestino e no cérebro de pacientes com ataxia pelo glúten, com ou sem enteropatia, fortalecendo o conceito de que há entidades no espectro clínico da sensibilidade ao glúten. Cortes do tecido nervoso revelaram depósito desses anticorpos na camada muscular dos vasos, principalmente do cerebelo, bulbo e ponte³⁷¹. Essa reação levando a um processo inflamatório centrado nos vasos pode provocar ruptura da barreira hematoencefálica, expondo o sistema nervoso central a anticorpos relacionados ao glúten, como os antigliadina. A imunidade humoral também contribui na patogênese³⁶⁶.

Diferentes tipos de transglutaminases seriam a chave para as diversas manifestações da sensibilidade ao glúten. Pacientes com DH têm anticorpos com baixa afinidade para a transglutaminase tissular (TG2) e alta para a transglutaminase epidérmica (TG3), resultando em manifestações clínicas na pele. Uma situação análoga poderia ocorrer nas disfunções neurológicas, em que uma resposta imune dirigida a uma transglutaminase neural resultaria em manifestações referentes ao sistema nervoso³⁷¹. Essa provável afinidade por determinado tipo de transglutaminase poderia também explicar a baixa prevalência de disfunção neurológica na DH^{372,373}.

Para os autores, tanto a resposta imune humoral quanto a celular atuam na patogenia dessas disfunções³⁷¹. A reação antígeno-auto-anticorpo abriria caminho para maior exposição ao glúten, induzindo ou exacerbando a doença, resultando nos diferentes quadros clínicos das doenças associadas ao glúten³⁰³.

2.2.7 Diagnóstico

O diagnóstico da sensibilidade ao glúten é feito pela demonstração de AGAs aumentados no sangue, mesmo na ausência de doença intestinal e de anticorpos relacionados com a lesão da mucosa, considerados específicos da doença celíaca³²⁷. Enteropatia com achado histológico da doença celíaca ocorre em baixa percentagem de pacientes com sensibilidade ao glúten. Biopsia compatível com DC não é, portanto, essencial para o diagnóstico de doença associada ao glúten³²⁷.

Os AGAs do tipo IgG com ou sem AGAs do tipo IgA circulantes são o melhor marcador para diagnóstico de pacientes neurológicos com sensibilidade ao glúten. Os AGAs do tipo IgG têm alta sensibilidade para doença celíaca, mas pouca especificidade, entretanto, são os únicos marcadores para todo espectro da sensibilidade ao glúten do qual a doença celíaca é apenas uma parte³⁰³.

A verificação de AGAs circulantes na sensibilidade ao glúten não é achado inespecífico. Está acompanhada de forte associação com HLA, similar àquela vista com a DC. A maioria dos pacientes é HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Aqueles que não são HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (cerca de 20%) são HLA-DQ1

positivo. A existência desses tipos de HLA constitui um marcador adicional e corrobora o diagnóstico da sensibilidade ao glúten³⁷⁰.

2.2.8 Tratamento

Resposta favorável à dieta sem glúten é o fator unificante das diferentes manifestações clínicas em pacientes com sensibilidade ao glúten²⁰².

Nos pacientes neurológicos, a resposta à dieta é variável: pode reverter a disfunção, estabilizar a doença ou não surtir efeito³¹². Talvez exista ocasião mais oportuna para iniciar o tratamento³⁴⁶. Há pacientes sensíveis a quantidades mínimas de glúten e a não resposta refletiria hipersensibilidade a pequenas quantidades da proteína em produtos considerados isentos de glúten. Naqueles casos em que a lesão subjacente é a perda de neurônio, a dieta provavelmente só estabiliza o paciente. Nesses casos, a duração da doença deve ser importante³⁰³. Há relatos da DIG curando cefaléia enxaquecosa ou não, depressão e esquizofrenia, revertendo efeitos de polineuropatias e de miopatias e diminuindo a frequência de crises epiléticas, reduzindo a dosagem de anticonvulsivantes ou mesmo controlando a epilepsia³¹².

Hadjivassiliou, Grünewald e Davies-Jones recomendam o tratamento em pacientes com anticorpos positivo e biópsia normal, a menos que o genótipo HLA não seja consistente com suscetibilidade à intolerância ao glúten, isto é, outro que não HLA-DQ2,DQ8 ou DQ1³⁰³. A conduta nesses pacientes, todavia, permanece controversa.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar a associação da doença celíaca e da sensibilidade ao glúten com enfermidades neurológicas de causa indeterminada em crianças e adolescentes.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de marcadores sorológicos da doença celíaca em pacientes com distúrbios neurológicos de causa indeterminada.
- Verificar se o rastreamento de anticorpos para doença celíaca deve ser ou não realizado de forma rotineira nos quadros neurológicos de causa indeterminada na criança e no adolescente.

4 PACIENTES E MÉTODOS

O trabalho foi realizado em conjunto pelos Setores de Gastroenterologia Pediátrica, de Neuropediatria e de Doenças Neurometabólicas do Hospital das Clínicas da UFMG.

4.1 Pacientes

4.1.1 Critérios de inclusão

- Pacientes na faixa etária entre três e 17 anos.
- Quadro neurológico subagudo ou crônico, intermitente ou estático, de causa determinada ou não.
- Estar em dieta contendo glúten.
- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo responsável e pelo paciente, quando for o caso (TCLE) – (APÊNDICES A a D).
- Não ter doença celíaca previamente diagnosticada.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes fora da faixa etária mencionada.
- Estar em dieta isenta de glúten.
- Ter doença em que ocorra comprovada maior prevalência de doença celíaca.
- Não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.
- Ter doença celíaca previamente diagnosticada.

4.1.3 Amostra

Participaram da pesquisa todos os pacientes entre três e 17 anos atendidos no Ambulatório de Neuropediatria e no Ambulatório de Doenças Neurometabólicas do Hospital das Clínicas da UFMG, que preencheram os critérios de inclusão e assinaram o TCLE. O atendimento clínico foi feito pelo pesquisador, constando de anamnese, exame físico e exame neurológico, em horário previamente agendado. Os exames complementares realizados obedeceram à demanda de cada caso em particular, de acordo com a rotina dos ambulatórios, constando de eletroencefalograma, neuroimagem, triagem para erros inatos de metabolismo, glicemia de jejum, íonograma, amônia, lactato, creatinofosfoquinase, T3, T4 e TSH no sangue, perfil de acilcarnitinas, ácidos orgânicos na urina, gases arteriais, cariótipo e outros, quando necessário. Quase todos foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas (HC-UFMG).

Casos com necessidade de exames mais complexos como ácido desoxirribonucléico (DNA) para doença mitocondrial, determinação de acidemias orgânicas tiveram material enviado para o Japão para análise, sem ônus. Resultados duvidosos foram repetidos. Os resultados desses exames foram anexados aos respectivos prontuários. Pacientes com retardo mental, distúrbios de comportamento ou de aprendizagem foram submetidos à avaliação psicológica ou psiquiátrica e, se necessário, encaminhados para tratamento. Aqueles com dismorfismo, suspeita de cromossomopatia ou suspeita de serem síndrômicos foram avaliados pela Genética Médica. Grande parte deles já tinha diagnóstico firmado. Os prontuários dos participantes foram revisados.

Após avaliação clínica e propedêutica complementar, sem prévio conhecimento do resultado da pesquisa de anticorpos, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, constituído por pacientes com distúrbio neurológico cuja causa permaneceu desconhecida após toda a investigação; e grupo 2, constituído por pacientes com distúrbio neurológico de causas determinadas.

Após esclarecimentos a respeito da finalidade do trabalho e a concordância dos responsáveis e dos pacientes em participar e assinatura do TCLE, foi colhido sangue para rastreamento da DC e dosagem de IgA. Para isso,

no grupo de doenças neurológicas de causas conhecidas foi utilizado sangue colhido para outra finalidade, como, por exemplo, para hemograma. Aqueles com pesquisa de anticorpos positiva foram encaminhados para biópsia intestinal, realizada por pessoa experiente do Setor de Gastroenterologia Pediátrica do HC-UFMG, após aval do responsável e do paciente, conforme cada caso.

Nesta pesquisa foi considerada diarreia crônica aquela com mais de 30 dias de duração; dor abdominal recorrente aquela que interferia nas atividades cotidianas e que se manifestava em episódios recorrentes pelo menos um ao mês, durante um mínimo de três meses. Pacientes com constipação intestinal já vieram com esse diagnóstico.

4.2 Métodos

4.2.1 Marcadores sorológicos

4.2.1.1 Determinação dos anticorpos classes IgA e IgG antigliadina

Foram coletados 5 mL de sangue de cada paciente, por punção venosa. A seguir, após coagulação adequada, o sangue foi centrifugado e o soro separado em dois frascos devidamente identificados e congelados a -20°C . Não havia conhecimento prévio do resultado da histologia no momento do exame laboratorial. Para a determinação dos AGAs foi utilizada a técnica ELISA, segundo Volta *et al.*, modificada³⁷⁴.

Empregaram-se placas de poliestireno para microELISA, sensibilizadas com gliadina bruta (*Sigma*), diluída em tampão carbonato/bicarbonato pH 9,6, na concentração de 50 μg por mililitro, 100 μg por poço da placa, por 12 horas, a 4°C . As placas foram lavadas cinco vezes com água corrente. Após essa etapa de sensibilização, foram submetidas a bloqueio com albumina bovina (*Sigma*) diluída em PBS-T 20, a 2%, 150 μg por poço, colocadas em estufa a 37°C durante uma hora e novamente lavadas. Os soros foram então depositados nas placas, seguindo-se mapa previamente estabelecido para controles positivo e negativo e brancos, nas concentrações de 1:100 para IgA e de 1:500 para IgG, levadas para estufa a 37°C durante uma hora e, posteriormente, lavadas por cinco vezes. Os

conjugados antilgG e antilgA humana, ligados à peroxidase (*Sigma*), foram colocados nas placas, na concentração de 1:1000, 100 microlitros/poço, tanto para IgG como para IgA, em estufa a 37°C durante uma hora e lavadas novamente cinco vezes. Para a revelação do sistema enzimático, foram colocados 100 µg de 2,2 azino-bis ethylbez-tiazolina-6-sulfonic acid, *Sigma* (ABTS) em cada poço e as placas mantidas em temperatura ambiente por cinco minutos. A reação foi interrompida após cinco minutos com sulfato sódico de duodocil (SDS-*Sigma*) a 10% e a leitura de densidade óptica feita em comprimento de onda de 405 nm, em espectrofotômetro para microELISA Bio Rad 550.

Todos os soros foram ensaiados em duplicatas. Para todas as placas foram utilizados os mesmos soros controles positivo e negativo.

4.2.1.2 Determinação dos anticorpos antiendomíseo

Foi utilizado cordão umbilical humano como substrato e a determinação realizada segundo a técnica de Chorzelski *et al.*³⁷⁵, modificada: sobre cortes de três *micra* de cordão umbilical humano foram colocados soros diluídos em tampão fosfato (PBS), na concentração de 1:2,5 e incubadas em temperatura ambiente durante 30 minutos. As lâminas foram lavadas durante 10 minutos em PBS. O conjugado antilgA humana ligada à fluoresceína (*Sigma*) foi colocado sobre os cortes já secos, na diluição de 1:20 e incubados por 30 minutos em temperatura ambiente, em câmara escura. Posteriormente, foram lavadas em PBS por 10 minutos, sendo adicionado azul de Evans nos três últimos minutos. Sobre as lâminas secas foram aplicados óleo e lamínula e a leitura feita em microscópio de imunofluorescência Jenamed, no aumento de 250 vezes. Os soros cujas leituras foram consideradas positivas foram diluídos a 1:40, procedendo-se ao exame da mesma forma. Aqueles soros que apresentaram fluorescência nessa diluição foram considerados positivos. Todas as leituras foram feitas pelo mesmo observador.

4.2.1.3 Determinação da IgA sérica

A dosagem de IgA sérica foi feita pela técnica de nefelometria.

4.2.2 Biopsia intestinal

As biopsias jejunais foram feitas por via oral, utilizando-se a cápsula de Crosby ou Carey posicionada no ângulo de Treitz. Esse posicionamento foi determinado por radiografia simples de abdômen. Os fragmentos retirados, orientados com a parte cruenta sobre papel liso, eram colocados em formol a 10% e encaminhados ao Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG, onde foram processados e examinados. As colorações utilizadas foram hematoxilina-eosina e ácido periódico *Schiff* (PAS). Todas as biopsias foram analisadas pelo mesmo patologista e revistas em sessões anatomoclínicas com a presença do mesmo patologista. A biopsia foi considerada indispensável para o diagnóstico da DC.

A classificação utilizada para o estudo da histologia jejunal foi a de Perera, Weinstein e Rubin, modificada³⁷⁶.

- Normal: relação entre as vilosidades e as criptas maior que 3 para 1, orla em escova contínua, sem aumento da celularidade de lâmina própria e número considerado normal de LIE menor que 30 por 100 enterócitos.
- Hipotrofia grau I: relação entre as vilosidades e as criptas de 3 para 1 e 2,5 para 1, orla em escova contínua, discreto infiltrado inflamatório da lâmina própria, sem aumento dos LIEs.
- Hipotrofia grau II: relação entre as vilosidades e as criptas entre 2,5 para 1 a 2 para 1, orla em escova com alterações discretas, infiltrado inflamatório da lâmina própria discreto, com aumento de LIE entre 30 e 50 por 100 enterócitos.
- Hipotrofia grau III: relação entre as vilosidades e as criptas de 2 para 1 a 1 para 1, orla em escova descontínua, com aumento do infiltrado inflamatório da lâmina própria e aumento dos LIEs de forma focal.

- Hipotrofia grau IV: ausência de vilosidades ou apenas vestígios das mesmas, com inversão vilosidade/cripta, epitélio intestinal freqüentemente cuboidal e basofílico, grande número de LIE e aumento do infiltrado inflamatório da lâmina própria à custa de linfócitos e de plasmócitos. A orla em escova dos enterócitos é geralmente descontínua ou praticamente ausente.

Foram consideradas, por serem critérios inquestionáveis na literatura, histologias compatíveis com DC aquelas com atrofia grau III e grau IV.

4.3 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), parecer número ETIC 355/04 (ANEXO A).

Os responsáveis e os pacientes foram informados a respeito da finalidade e dos procedimentos do estudo e, após confirmação da compreensão do que foi explanado e assinatura do TCLE, encaminhados para rastreamento de DC. Aqueles com anticorpos positivos foram encaminhados ao Setor de Gastroenterologia Pediátrica para biópsia e avaliação. Os considerados celíacos foram colocados em DIG e estão em controle periódico nos setores gastrenterológico e neurológico pediátricos do HC-UFMG.

4.4 Análise estatística

Os dados foram armazenados no *software* EPI Info 6.04³⁷⁷. Para a comparação entre proporções, foi empregado o teste do qui-quadrado e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para comparação entre médias, adotou-se a análise de variância e quando os dados não apresentaram distribuição gaussiana foi realizada a comparação de medianas pelo teste de Kruskal-Wallis. Para o cálculo de intervalo de confiança de 95% das proporções foi utilizado o método de Fleiss quadrático. Foi considerado como limiar de significância estatística o valor $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Pacientes

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1 - constituído por participantes com doenças neurológicas de causas desconhecidas; e grupo 2 - que incluiu aqueles com doenças neurológicas de causas conhecidas.

No grupo 1, foram estudados 146 pacientes, sendo 90 (61,6%) do sexo masculino e 56 (38,4%) feminino. A média de idade no grupo 1 foi de 9,4 anos, com desvio-padrão (DP) de 3,1; mediana de 9,6; amplitude de 3,5 a 17,3 anos. Eles eram leucodérmicos (56, 38,6%), melanodérmicos (22, 15,2%) e faiodérmicos (67, 46,2%). A média de duração da doença foi de 3,4 anos, com DP de 2,5; mediana de 3,0; amplitude de 0,2 a 14,3 anos.

No grupo 2, foram estudados 99 pacientes, sendo 54 (54,5%) do sexo masculino e 45 (45,5%) do feminino. A média de idade foi de 8,6 anos, com desvio-padrão de 3,5; mediana de 8,72; amplitude de 3,3 a 16 anos. Desses, 31 (31,3%) eram leucodérmicos, 20 (20,2%) melanodérmicos e 48 (48,5%) faiodérmicos. A média de duração da doença foi de 6,4 anos, com desvio-padrão de 4,2; mediana de 5,3, com amplitude de 0,5 a 14,5 anos. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação ao sexo ($p=0,35$), idade ($p=0,12$) e cor ($p=0,40$). Os grupos foram considerados comparáveis nessas variáveis. A diferença foi significativa em relação à duração da doença ($p=0,01$) - (TAB. 1 e 2).

TABELA 1

Distribuição dos pacientes com distúrbios neurológicos de causa desconhecida (grupo 1) e de causa conhecida (grupo 2) segundo sexo e cor

VARIÁVEIS	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR P
Sexo			0,35
Masculino (%)	90 (61,6)	54(54,5)	
Feminino (%)	56 (38,4)	45(45,5)	
Total	146	99	
Cor			0,40
Leucodérmico (%)	56(38,6)	31(31,3)	
Melanodérmico (%)	22(15,2)	20(20,2)	
Faiodérmico (%)	67(46,2)	48(48,5)	
Total	145	99	

TABELA 2

Comparação das medianas e das médias de idade e duração da doença nos pacientes com distúrbio neurológico de causa desconhecida (grupo 1) e de causa conhecida (grupo 2)

VARIÁVEIS	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR P
Idade (anos)			0,12*
Média \pm desvio-padrão	9,4 \pm 3,1	8,6 \pm 3,5	
Mediana (amplitude)	9,6 (3,5-17,3)	8,7 (3,3-16)	
Total	146	99	
Duração doença (anos)			<0,001**
Média \pm desvio-padrão	3,4 \pm 2,5	6,4 \pm 4,2	
Mediana (amplitude)	3,0(0,2-14,3)	5,3(1,5-14,5)	
Total	146	99	

* Comparação das médias, variáveis com distribuição gaussiana.

** Comparação das medianas, variáveis com valores extremos.

5.2 Diagnósticos

No grupo 1 (pacientes sem causa específica), 50 pacientes (34,3%) tinham epilepsia primária; 36 (24,7%) enxaqueca; 25 (17,1%) transtornos por déficit de atenção e hiperatividade (TDAH); 16 (11%) atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM); nove (6,2%) distúrbio de aprendizado; e 10 (6,9%) outros diagnósticos. Entre outros diagnósticos, três pacientes tinham neuropatias, dois distonia, dois retardo mental, um com paraparesia progressiva, um com mielopatia e um com hipotonia.

No grupo 2, 21 pacientes (21,2%) tinham paralisia cerebral; 14 (14,1%) atraso DNPM; 12 (12,1%) cefaléia secundária; nove (9,14%) epilepsia; oito (8,1%) atraso do desenvolvimento secundário; seis (6,1%) coreia minor; cinco (5,1%) convulsão febril benigna; e 24 (24,2%) outros diagnósticos. Em outros diagnósticos, foram incluídos três com neurofibromatose; dois com miopatia; dois com cromossomopatia; dois com distúrbio de aprendizado; dois com esclerose tuberosa; dois com síndrome de Sotos; e um caso de cada: síndrome de Rieger, síndrome da linha média, síndrome de Bor, síndrome do túnel carpal, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Stickler, seqüela de acidente vascular cerebral, síndrome cardiofaciocutânea, síndrome alcoólica fetal, síndrome de Cockaine e distonia (TAB. 3).

TABELA 3
Distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico nos
grupos 1 (n=146) e 2 (n=99)

DIAGNÓSTICO	GRUPO 1 (%) Causa desconhecida	GRUPO 2 (%) Causa conhecida
Epilepsia primária	50 (34,3%)	-
Epilepsia secundária	-	9 (9,1%)
Enxaqueca	36 (24,7%)	-
Cefaleia secundária	-	12 (12,1%)
TDAH	25 (17,1%)	-
Atraso DNPM primário	16 (11,0%)	-
Atraso DNPM secundário	-	14 (14,1%)
Distúrbio de aprendizado primário	9 (6,2%)	-
Distúrbio de aprendizado secundário	-	8 (8,1%)
Paralisia cerebral	-	21 (21,2%)
Coréia	-	6 (6,1%)
Convulsão febril	-	5 (5,1%)
Outros	10 (6,9%)	24 (24,2%)
Total	146 (100%)	99 (100%)

5.3 Queixas gastrintestinais

Doze pacientes (8,2%) do grupo 1 e quatro (4%) do grupo 2 apresentaram queixa de dor abdominal recorrente; dois (1,4%) do grupo 1 e três (3%) do grupo 2, constipação intestinal; e um (0,7%) do grupo 1 e dois (2%) do grupo dois, diarreia crônica, previamente diagnosticada (todos por deficiência de lactase). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos (TAB. 4).

TABELA 4

Distribuição dos pacientes de acordo com queixas gastrintestinais nos grupos 1 (distúrbios neurológicos de causa desconhecida) e 2 (distúrbios neurológicos de causa conhecida)

VARIÁVEL	GRUPO 1	GRUPO 2	P
Dor abdominal (%)	12(8,2)	4(4,0)	0,40
Diarréia crônica (%)	1(0,7)	2(2,0)	0,56
Constipação (%)	2(1,4)	3(3,0)	0,40
Sem queixas (%)	131(89,7)	90(91)	0,93
Total	146	99	

5.4 Anticorpos

Dez pacientes do grupo 1 (6,8%), intervalo de confiança (IC) 95% (3,5% a 12,6%), e três do grupo 2 (3%) (IC 95%) (0,8% a 9,2%) tiveram pesquisa de anticorpos positiva. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,31$) - (TAB. 5).

TABELA 5

Número de pacientes com anticorpos positivos nos grupos 1 (causa desconhecida) e 2 (causa conhecida)

ANTICORPO	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL	P
Positivo	10	03	13	0,31
Negativo	136	96	232	
Total	146	99	245	

Dos dez pacientes anticorpos positivos do grupo 1 (causa indeterminada), cinco (50%) eram do sexo masculino, quatro (40%) eram leucodérmicos, cinco (50%) melanodérmicos e um (10%) faiodérmico. A média de idade foi de 10,3 anos, com desvio-padrão de 2,7; mediana de 10,5 com

amplitude de 4,7 a 14,6 anos. A média de duração da doença foi de cinco anos, com desvio-padrão de 3,1; mediana de 4,0 com amplitude de 0,5 a 9,2 anos. Dos três pacientes com anticorpos positivos do grupo 2, todos eram do sexo masculino e faiodérmicos. A média de idade foi de 8,8 anos, com desvio-padrão de 2,1 e mediana de 8,7, com amplitude de 6,7 a 11 anos. A média de duração da doença foi de 6,6 anos, com desvio-padrão de 4,3 e mediana de 6,7, com amplitude de dois a 11 anos.

Não houve diferença estatística significativa entre os pacientes anticorpos positivos dos dois grupos em relação à idade ($p=0,41$), sexo ($p=0,23$), cor ($p=0,50$) e duração da doença ($p=0,5$) - (TAB. 6).

TABELA 6

Distribuição dos pacientes com anticorpos positivos nos grupos 1 (causa desconhecida) e 2 (causa conhecida) de acordo com o sexo, a cor, a idade e a duração da doença

VARIÁVEL	GRUPO 1 (n=10)	GRUPO 2 (n=3)	P
Sexo			
Masculino (%)	5(50)	3(100)	
Feminino (%)	5(50)	-	0,23
Cor			
Leucodérmico (%)	4(40)	-	
Melanodérmico/Faiodérmico (%)	6(60)	-	0,50
Idade (anos)			
Média \pm desvio-padrão	10,30 \pm 2,7	8,8 \pm 2,1	0,41*
Mediana (amplitude)	10,5 (4,7 a 14,6)	8,7 (6,7 a 11,0)	
Duração doença (anos)			
Média \pm desvio-padrão	5,0 \pm 3,1	6,6 \pm 4,5	0,50**
Mediana (amplitude)	4,0 (0,5 a 9,2)	6,7 (2,0 a 11,0)	

* Comparação das médias, variáveis com distribuição gaussiana.

** Comparação das medianas, variáveis com valores extremos.

Quatro pacientes do grupo 1 (causa indeterminada) tiveram AGA do tipo IgA positivos, dois do tipo IgG, dois EMAs positivos, um AGA do tipo IgG e antiendomísio positivos e um AGA do tipo IgA e do tipo endomísio positivos. Nenhum teve os três tipos de anticorpos positivos simultaneamente. No grupo 2 (causa conhecida), dois pacientes tiveram AGAs do tipo IgA positivo e um do tipo IgG (TAB. 7).

TABELA 7

Distribuição dos pacientes anticorpos positivos dos grupos 1 (causa desconhecida) e 2 (causa conhecida)

	GRUPO 1	GRUPO 2
Somente AGAA	4	2
Somente AGAG	2	1
Somente EMA	2	0
AGAA+EMA	1	0
AGAG+EMA	1	0
Total	10	3

5.5 Biopsia

Foi feita biopsia jejunal em sete pacientes do grupo 1. Dois tiveram biopsia normal; em três a histologia mostrou hipotrofia I, em um hipotrofia II e um caso de hipotrofia III. O procedimento foi recusado pelos pais de dois pacientes e em um não se conseguiu biopsia por cápsula, sendo encaminhado para biopsia endoscópica e não retornou.

Três pacientes do grupo 1 tinham enxaqueca, dois TDAH, um epilepsia e um paraparesia progressiva. Nos três pacientes do grupo 2, um apresentava síndrome de Rieger, um cromossomopatia 47,XYX e um cefaléia tensional. Todos os pacientes do grupo 2 tiveram biopsia normal (TAB. 8 e 9).

TABELA 8

Associação dos achados histológicos de biopsia e diagnósticos nos sete pacientes do grupo 1 (causa desconhecida)

Diagnóstico	AGAA	AGAG	EMA	Alt. Histol
TDAH	-	-	+	Hipotrofia I
TDAH	-	+	+	Hipotrofia I
Enxaqueca	+	-	-	Hipotrofia III
Paraparesia	+	-	-	Hipotrofia I
Enxaqueca	-	+	-	Normal
Epilepsia	+	-	-	Normal
Enxaqueca	+	-	-	Hipotrofia II
Total	4	2	2	

Classificação Perera, Weinstein e Rubin³⁷⁶.

TABELA 9

Associação dos achados histológicos de biopsia e diagnósticos nos três pacientes do grupo 2 (causa conhecida)

DIAGNÓSTICO	AGAA	AGAG	EMA	ALT. HISTOL
Sind. Rieger	+	-	-	Normal
47XYY	-	+	-	Normal
Cefaléia	+	-	-	Normal

Um paciente do sexo feminino, 10 anos e seis meses de idade, leucodérmico, com diagnóstico de enxaqueca há cerca de dois anos e com queixa de dor abdominal recorrente teve pesquisa de AGA do tipo IgA positivo e biopsia intestinal compatível com doença celíaca.

5.6 Dosagem de IgA

A dosagem de IgA foi feita em todos os pacientes. Nenhum teve deficiência de IgA.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, os resultados obtidos sugeriram que não existe associação entre doença celíaca ou sensibilidade ao glúten com doenças neurológicas de causa indeterminada em crianças e adolescentes.

A DC está associada a várias doenças, principalmente as auto-imunes². Conforme já citado, doenças neurológicas ocorrem em 8 a 10% de adultos celíacos³⁰³. Na criança celíaca, essas disfunções são mais raras³¹⁵. Após Marks mostrar a associação da doença celíaca com a DH, ressaltando que o quadro dermatológico pode existir sem sinais de enteropatia³⁶³, a busca por DC oculta aumentou. Quadros neurológicos foram descritos em adultos³¹⁸ e mais raramente em crianças³²⁰, mas não existem trabalhos a respeito da prevalência de doença celíaca ou de sensibilidade ao glúten em crianças e adolescentes com distúrbios neurológicos de causa desconhecida no Brasil.

Em 146 crianças com distúrbios neurológicos de causa desconhecida, encontrou-se DC comprovada por biopsia em uma (0,7%). Essa prevalência (1:146) é semelhante à prevalência de DC relatada na população geral de outros países, que é de 1:300 a 1:80². No entanto, esse achado vai de encontro aos de Hadjivassiliou *et al.*, que registraram doença celíaca em 35% de 26 pacientes com distúrbio neurológico de causa desconhecida³¹⁸. Salur *et al.*, em 206 crianças com quadros clínicos semelhantes, verificaram três com DC³²⁰.

O estudo de Hadjivassiliou *et al.*³¹⁸ foi feito em adultos com doenças mais graves e com mais tempo de doença celíaca e pode ser uma possível explicação para essa diferença, visto que é conhecido que as lesões da mucosa podem levar anos para aparecer. Fatores ambientais, em especial o tipo de dieta, podem também justificar a menor prevalência constatada pelo presente trabalho, visto que o europeu ingere mais glúten⁷⁴. Entre os pacientes de Salur *et al.*, um tinha síndrome de Down, em que a prevalência da DC é maior que da população geral²¹⁹. Esses pacientes foram excluídos da presente pesquisa. Outra possível explicação é que a carga genética dos pacientes pode ser diferente, influenciando, assim, nos resultados. Além disso, a verdadeira frequência de doença celíaca neste trabalho pode ter sido subestimada, pela impossibilidade de

biópsiar todos os pacientes. Considerando critério histológico como padrão-ouro, o ideal seria realizar a biópsia em todos os pacientes, independentemente dos resultados dos testes sorológicos, pela possibilidade de existência de resultados falso-negativos. Tal procedimento, entretanto, do ponto de vista ético, é totalmente inaceitável. Além disso, três dos nossos pacientes com anticorpos positivos não foram biopsiados.

Os resultados desta pesquisa também não mostraram maior prevalência de marcadores sorológicos da doença celíaca nos distúrbios neurológicos de causa indeterminada na comparação com o que a literatura informa sobre estudos feitos em adultos.

Os marcadores sorológicos têm especial importância em pacientes de risco aumentado de DC, tanto para seleção de pacientes para biópsia quanto para estudo da prevalência da doença. A DC oculta é comum e subdiagnosticada².

O processo de rastreamento em países em desenvolvimento pode constituir um problema devido à alta frequência de enteropatias, levando a resultados falso-positivos dos AGAs³⁷⁸. No nosso meio, Bahia *et al.* mostraram que esses anticorpos são eficientes para triagem de pacientes para biópsia intestinal. Estudando crianças com doença celíaca com outras enteropatias e sem enteropatia, esses autores revelaram para AGAs IgA e IgG sensibilidade de 90,9 e 95,5%, respectivamente, e concluíram que esses anticorpos podem ser usados em países subdesenvolvidos³⁷⁸.

Neste trabalho usou-se a pesquisa de AGA IgA e IgG e de EMA associados, que têm 100% de sensibilidade e de especificidade, de acordo com Bahia³⁷⁹.

Foram vistos 10 pacientes (6,8%) com anticorpos positivos entre os 146 do grupo 1 (com distúrbio neurológico de causa indeterminada) e três (3%) entre os 99 do grupo 2 (com distúrbio neurológico de causa conhecida).

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, mas algumas diferenças foram observadas. Quatro pacientes do grupo 1 tiveram somente AGA IgA (AGAA) positivos, dois AGAs IgG (AGAG), dois apenas EMA, um EMA e AGAA positivo e um EMA e AGAG positivo. No grupo 2, dois pacientes foram somente AGAA positivo e um somente AGAG. Nesse grupo nenhum paciente foi EMA positivo.

Hadjivassiliou *et al.* perceberam alta prevalência (57%) de AGA em seus 53 pacientes com distúrbios neurológicos de causa desconhecida, sendo 12 (40%) somente AGAAs positivos, seis (20%) somente AGAGs positivos e 12 (40%) com ambos os anticorpos positivos, comparados com 5% no grupo com causa conhecida e 12% no grupo de pacientes considerados saudáveis. Não se pesquisou EMA³¹⁸.

Esses dados estão em desacordo com os deste trabalho, que mostra menor prevalência de anticorpos positivos. Essa diferença talvez possa ser explicada pelo tipo de população estudada (adulto *versus* criança), pelo tipo de doenças neurológicas dos pacientes, por diferentes metodologias ou pela variação geográfica, levando a dietas com diferentes conteúdos de glúten³⁸⁰. O adulto teve mais tempo de exposição ao glúten, logo, está mais propenso a maior reação imunológica, o que favorece o aparecimento de mais auto-anticorpos²⁰⁸. Na metodologia podem ter sido usados diferentes pontos de cortes, afetando a sensibilidade dos exames.

Os dados da presente pesquisa estão mais próximos dos de Lahat *et al.* que, estudando 167 crianças com distúrbios neurológicos considerados leves de causa ignorada, identificaram AGAG em 13%, comparados com 9% do grupo-controle. Nenhum paciente teve resultado positivo para AGAA ou EMA³¹⁹.

Salur *et al.* apontaram AGA em 8,3% e ARA em 0,5% de 206 crianças. Esses dados estão de acordo com os desta investigação.

A falta de informação a respeito da prevalência de anticorpos celíacos na população normal dificulta a interpretação dos dados³⁸⁰. A prevalência de AGA nas populações estudadas variou de 5 a 12%. Não se encontraram relatos específicos a esse respeito no Brasil. No estudo de Gandolfi *et al.* em 2.045 doadores de sangue, 62 (3,03%) tiveram anticorpos positivos⁷⁴. Esses autores avaliaram adultos doadores de sangue considerados saudáveis, o que dificulta a comparação. A prevalência encontrada de 6,8% nesse trabalho é semelhante às constatadas em pacientes normais com anticorpos positivos nos trabalhos feitos em outros países. Pode-se supor, portanto, que não houve maior prevalência de marcadores sorológicos em nossos pacientes.

Um aspecto a ser analisado no presente estudo é o padrão de AGA dos pacientes anticorpos positivos do grupo 1. Aqueles com somente AGAA foram bem mais numerosos que aqueles com AGAG.

Aceita-se, atualmente, que os AGAs IgA e os antiendomísios são altamente específicos para DC¹⁵⁹. Os AGAs IgG são considerados sensíveis, mas pouco específicos, e seu valor no diagnóstico da doença celíaca é tido como secundário². Contudo, quando usados na população neurológica, os AGAAs perdem a sensibilidade e a especificidade¹⁵⁹. Os AGAGs são considerados melhores marcadores sorológicos do espectro da intolerância ao glúten. Os AGAAs podem também ser encontrados, mas em menos frequência e em geral estão associados aos AGAGs³⁰⁰. Os EMAs e ATTs, por serem auto-anticorpos, estão mais ligados à presença da enteropatia, perdendo sua eficácia nos casos de intolerância ao glúten sem enteropatia³⁰⁰.

Os resultados do presente trabalho mostraram menor prevalência de AGA do tipo IgG, indicando ser menos provável que esses pacientes tenham intolerância ao glúten mas não afastam essa possibilidade com segurança.

Os resultados aqui alcançados mostraram histologia compatível com DC em um paciente (0,7%), que pode ser interpretado como representante da prevalência da DC na população geral ou, então, caso de enxaqueca por sensibilidade ao glúten com enteropatia. A resposta à dieta sem glúten poderá definir. Entre os demais pacientes do grupo 1 (causa desconhecida), três (2,1%) tiveram hipotrofia I, um (0,7%) hipotrofia II e em dois (1,4%) a biopsia foi considerada normal. Todos do grupo 2 (causa conhecida) tiveram biopsia normal.

O achado de histologia normal em pacientes com anticorpos positivo não é raro^{381,382}. Sabe-se que o processo de desenvolvimento das lesões é dinâmico e que a mucosa pode exibir-se de normal à atrofia total das vilosidades, com mucosa plana. As lesões histológicas provavelmente requerem mais tempo para desenvolverem-se¹⁵⁴, ou alto grau de mimetismo de antígenos levando à formação de anticorpos com baixa atividade citotóxica produzindo poucas lesões são mecanismos que poderiam explicar esse achado⁸⁷. Outra possibilidade é de que a presença de antígenos circulantes pode anteceder o aparecimento das lesões histológicas³⁸². Entre nós, Gandolfi *et al.* e Bahia encontraram biopsia normal em pacientes com anticorpos positivos^{74,379}.

Dois dos nossos pacientes anticorpos positivos tiveram aumento dos LIEs na histologia. O significado de anticorpos positivos nos pacientes com mucosa histologicamente normal ou com alterações discretas levanta várias possibilidades. A evidência sorológica da doença pode ser parte de um processo

dinâmico, cuja evolução é imprevisível, pois, pode progredir, regredir ou manter-se inalterado. A mucosa intestinal pode permanecer normal por anos antes de se alterar, apesar da dieta com glúten³⁸¹, de forma que não se pode afirmar com segurança que esses pacientes não têm DC. Os AGAs podem estar presentes em várias outras doenças, tais como giardíase, síndrome do intestino irritável, alergia ao leite de vaca, vários tipos de enterite e Kwashiorkor¹⁰⁴. Impõe-se afastar essas doenças. Dieta com pouco glúten, assim como o padrão de distribuição das lesões falseando o resultado da biopsia, seriam outras explicações possíveis³⁷⁸. Pacientes relatados como falso-positivos posteriormente vieram a desenvolver lesões celíacas típicas. Nesses casos, o aparecimento dos anticorpos séricos parece preceder as alterações morfológicas.

O aumento dos LIEs é uma alteração da mucosa precoce, sutil, porém não patognomônica, no celíaco não tratado. Pode ocorrer na giardíase, na intolerância à proteína do leite de vaca e a outras proteínas alimentares, espru tropical, enteropatia auto-imune e mesmo em pessoas livres de doença reconhecível²⁷³. No epitélio intestinal normal, a densidade desses linfócitos T gama-delta é menor que 10% da densidade das células T alfa-beta. Celíacos ativos ou potenciais têm aumento da população das células gama-delta positivas. Em outras doenças em que ocorre o achatamento da mucosa, tais como espru tropical, alergia alimentar grave e diarreia intratável da infância, a densidade dessas células é normal. Estão aumentados também na DH. Portanto, a densidade elevada dessas células T gama-delta parece ser uma anormalidade permanente e específica da enteropatia pelo glúten^{383,384}. Esse procedimento, porém, só está disponível em poucos laboratórios, tornando seu uso limitado. Não foi possível utilizá-lo nesta investigação.

Nossos pacientes com anticorpos positivos e biopsia normal ou com alterações histológicas não compatíveis com DC podem ser considerados resultado falso-positivo, DC latente ou potencial ou manifestações neurológicas da sensibilidade ao glúten sem enteropatia. Não sendo possível realizar a tipagem do HLA, dos linfócitos T, pesquisa de anticorpos antitecido nervoso ou pesquisa de AGA no líquido, torna-se difícil o diagnóstico diferencial. Eles foram encaminhados para o Setor de Gastroenterologia Pediátrica para complementação da propedêutica e/ou tratamento. Serão mantidos em acompanhamento, com controle periódico.

No grupo com disfunção neurológica sem causa conhecida e com anticorpos positivos, cinco pacientes (3,4%) tinham enxaqueca, dois (1,4%) TDAH, dois (1,4%) epilepsia e um (0,7%) paraparesia a esclarecer. Três (2,1%) deles não foram biopsiados. Esses dados são semelhantes aos encontrados em pacientes com doença celíaca avaliados por outros autores. Doença celíaca foi encontrada em 4,4% dos com enxaqueca; cefaléia enxaquecosa foi também relatada como manifestação atípica da doença. Hadjivassiliou *et al.* também referiram doença celíaca em pessoas com enxaqueca e alteração da substância branca³⁵⁸.

Prevalência de 0,8 a 2,5% de doença celíaca foi verificada em epiléticos³²⁷. Em epilepsia com calcificações occipitais a prevalência de doença celíaca é alta, conforme já relatado.

Não se pode, no entanto, fazer comparação dos dados, tendo em vista que a maioria dos nossos pacientes não demonstrou doença celíaca na biopsia. Embora esses anticorpos possam ser resultado falso-positivo, podem, todavia, estar participando na patogênese da doença neurológica. Essa possibilidade levanta a hipótese de que determinadas doenças neurológicas da criança podem estar associadas à doença celíaca ou à intolerância ao glúten.

A positividade de AGAs encontrados por Lahat *et al.*³¹⁹ em seus pacientes foi maior do que a desta pesquisa. As possíveis explicações para essa diferença são as mesmas referidas em tópicos anteriores desta discussão.

Os quadros de ataxia e de neuropatia periférica considerados manifestações neurológicas da sensibilidade ao glúten mais comuns no adulto não foram aqui encontradas.

Mesmo com a comparação estatística de anticorpos entre os grupos indicando a não associação com intolerância ao glúten, o encontro de anticorpos positivos sugere essa possibilidade, tendo em vista a falta de estudos de anticorpos positivos em crianças normais. A resposta à dieta sem glúten pode fazer o diagnóstico diferencial na ausência de outros recursos.

Sintomas gastrintestinais são comuns em pacientes com doença celíaca bem estabelecida; nos casos de distúrbios neurológicos como manifestação de sensibilidade ao glúten, são mais raros. Somente 10% dos pacientes anticorpos positivos de Hadjivassiliou *et al.* tinham queixas gastrintestinais³¹⁸. Os mesmos autores descreveram essas queixas em dois de

nove pacientes com doenças neuromusculares que posteriormente foram diagnosticados como celíacos³¹⁸. Estudos de prevalência da DC feitos em crianças com distúrbios neurológicos de causa indeterminada pouco referem queixas gastrintestinais^{320,359}. Quando presentes, diarréia e dor abdominal são as mais freqüentes³⁵⁹.

Nossos resultados mostraram que três pacientes com anticorpos positivos tinham dor abdominal recorrente. Nenhum relatou constipação intestinal ou diarréia. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação às queixas gastrintestinais, o que está em consonância com a literatura.

A explicação mais provável é que enteropatia é rara nesses pacientes. Na criança, a falta de relato de queixa pelo informante deve ser considerada um fator influente. Um dos nossos pacientes com dor abdominal recorrente tinha doença celíaca.

A idade de maior prevalência das manifestações neurológicas da intolerância ao glúten não está determinada. Embora possam ocorrer em qualquer época da vida, são mais descritas em adulto³⁵⁹. Em uma análise em crianças com doenças neurológicas de causa desconhecida e AGAs positivos, a média de idade foi de 8,3 anos, variando de acordo com o tipo de doença³¹⁹.

No presente trabalho, a média de idade dos pacientes com manifestações neurológicas de causa indeterminada foi de 9,4 anos e os de causa determinada foi de 8,6 anos. Nos pacientes anticorpos positivos do primeiro grupo, a média de idade foi de 10,3 anos e no segundo de 8,8 anos. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade dos grupos, mas observou-se que a soropositividade foi mais comum nas crianças mais velhas e nos adolescentes. Provavelmente, isso se deve ao maior tempo de exposição ao glúten. Outra possibilidade é de que o tamanho da amostra não tenha sido suficiente para a análise adequada.

Considera-se que o sexo feminino seja predominante nos celíacos⁸². Na intolerância ao glúten, a prevalência de sexo ainda não está estabelecida. Um estudo não dirigido em adultos com manifestação neurológica da sensibilidade ao glúten mostrou relação masculino/feminino de 1,9:1³¹⁸. Em crianças, uma pesquisa semelhante apontou relação de 1,2:1 entre meninos e meninas³¹⁹.

Nos pacientes do grupo 1 com anticorpos positivos, obteve-se relação de 1:1, o que está de acordo com os achados de outros autores. Não foi

encontrada diferença estatística significativa entre pacientes do grupo 1 e do grupo 2, indicando que o fator sexo não influenciou no resultado da pesquisa.

Identificou-se também predominância de faiodérmicos/melanodérmicos sobre leucodérmicos, mas sem diferença estatística significativa. Essa maior prevalência provavelmente reflete as características de cor do nosso povo. Deve-se, no entanto, ressaltar que dos 22 pacientes melanodérmicos do grupo 1, cinco (23%) foram anticorpos positivos. Essa percentagem é muito alta e talvez possa ser explicada pela maior prevalência de pacientes melanodérmicos/faiodérmicos na amostra. Acredita-se, entretanto, que estudos futuros podem ou não confirmar e explicar de melhor forma esse achado.

O tempo de exposição ao glúten, como já salientado, é importante na gênese das doenças auto-imunes associadas à DC²⁰⁸. A época de diagnóstico e de tratamento parece ser crucial porque, se retardada, as lesões provocadas pela doença podem ser irreversíveis³⁸⁰. Não se registraram, contudo, estudos a respeito da associação entre tempo de duração da doença e o aparecimento ou não dos marcadores sorológicos da DC ou da sensibilidade ao glúten.

O tempo de duração da doença no grupo 2 (causa conhecida) foi significativamente maior que o do grupo 1 (causa desconhecida). Maior prevalência de doenças congênitas no grupo 2 pode explicar o fato. Nos pacientes com anticorpos positivos, entretanto, essa diferença não foi detectada, significando que o tempo de duração da doença provavelmente não influenciou a prevalência dos anticorpos nos grupos, embora influência do tipo de doença não possa ser afastada.

Os dados desta pesquisa geram uma dúvida: o que fazer com pacientes com marcadores celíacos positivos e com biopsia com histologia intestinal normal ou com alterações histológicas consideradas duvidosas? A resposta não é fácil. Alguns autores não acham apropriado prescrever dieta sem glúten para esses pacientes, embora os considerando celíacos potenciais e candidatos a um acompanhamento rigoroso⁹³.

Pacientes mais velhos têm maior prevalência de anticorpos que os mais jovens, indicando que a duração da exposição ao glúten aumenta o risco de desenvolver auto-anticorpos, conforme já referido.

A resposta imunológica anormal desencadeada pela ingestão de glúten em pessoas geneticamente suscetíveis pode ser interrompida pela adesão

rigorosa à dieta sem glúten³¹⁹. Em pacientes com artrite ou miocardite e intolerância ao glúten, as condições desapareceram com o tratamento pela dieta.

Embora a resposta à dieta sem glúten seja conflitante, está provado que pacientes com distúrbios neurológicos pela sensibilidade ao glúten também melhoram com o tratamento pela dieta³⁰⁰.

Em pacientes que tiveram perda neuronal, o tratamento apenas estabiliza o quadro clínico. Em tratamento instituído antes da morte celular, a melhora é patente, indicando que o processo é reversível, com instiuição da dieta na fase de processo inflamatório, quando ocorre redução, e não perda, de função³⁸⁵. Quantidades mínimas de gliadina são capazes de deflagrar resposta imunológica anormal em pacientes sensíveis, portanto, a adesão rigorosa à dieta é essencial. A dosagem de AGA é um instrumento de monitoração muito útil nesses casos³⁵⁹.

Provavelmente, a maior evidência de intolerância ao glúten é a resposta favorável à dieta. Esse é o fator unificador entre as diferentes manifestações clínicas da doença.

Alguns autores recomendam o tratamento pela DIG nos casos de anticorpos circulantes positivos e com biopsia normal, a não ser que o genótipo HLA não seja consistente com suscetibilidade à intolerância ao glúten³⁰³.

Como aqui não se teve acesso à tipagem do fenótipo HLA e dos LIEs, adotou-se postura favorável ao oferecimento do tratamento pela dieta nos casos suspeitos de ser manifestação de intolerância ao glúten, visando à confirmação ou não do diagnóstico e à prevenção de futuras complicações da doença.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa, diferentemente do relatado em adultos na literatura, não mostrou que existe associação entre a doença celíaca e distúrbios neurológicos de causa desconhecida da criança e do adolescente.

Neste trabalho, provavelmente, a prevalência da DC e da sensibilidade ao glúten foram subestimadas. A inversão da relação de linfócitos T alfa/beta em relação aos gama/delta e a resposta imunológica da mucosa à instilação retal do glúten são importantes para o diagnóstico diferencial entre a doença celíaca e outras enteropatias e da doença celíaca potencial. A determinação do genótipo HLA é considerada muito importante para o diagnóstico da intolerância ao glúten em pacientes em enteropatia. A impossibilidade de utilização desses recursos limitou a pesquisa e pode ter interferido nos resultados. A escassez de dados na literatura a respeito do assunto na criança dificultou a análise.

O acompanhamento ambulatorial dos pacientes anticorpos positivos pode alterar as conclusões alcançadas, vindo a demonstrar presença de DC ou da sensibilidade ao glúten nesses pacientes.

Devido a isso, apesar dos resultados aqui obtidos, deve-se manter alerta para a possibilidade de DC ou sensibilidade ao glúten manifestando-se como distúrbio neurológico de causa desconhecida em crianças e/ou adolescentes, para diagnóstico e tratamento precoces. Investigações a esse respeito feitas em doenças específicas como, por exemplo, enxaqueca ou epilepsia, certamente serão implantadas, expandindo a compreensão a respeito do universo dessas doenças.

8 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nesta pesquisa sugerem que:

- Não há associação entre doença celíaca ou sensibilidade ao glúten e distúrbios neurológicos sem causa conhecida, na criança e no adolescente.
- A prevalência encontrada de anticorpos positivos nas crianças e adolescentes com distúrbios neurológicos de causa indeterminada foi de 6,8%, semelhante à relatada na literatura em adultos considerados normais.
- O rastreamento da DC ou da intolerância ao glúten, de forma rotineira, em todos os pacientes pediátricos com disfunção neurológica de causa desconhecida não está indicado, mas deve ser considerado em várias situações.

REFERÊNCIAS

- 1- Farrel RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
- 2- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A. Guidelines for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2005;40:1-19.
- 3- Helms S. Celiac disease and gluten-associated diseases. *Alt Med Rev* 2005;10:172-92.
- 4- Marsh MN. The natural history of gluten sensitivity. Defining, refining and re-defining. *Q J Med* 1998;85:9-13.
- 5- Hadjivassilou M, Chattopadhyay AK et al. Neuromuscular disorders as presenting feature of coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:730-5.
- 6- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA et al. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347:369-71.
- 8- Russo PA, Chartrand LJ, Seldman E. Comparative analysis of serologic screening tests for initial diagnosis of celiac disease. *Pediatrics* 1999;104:75-8.
- 7- Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128:S69-S73.
- 9- Spergel JM, Pawlowiski NA. Food allergy.mechanism, diagnosis and management in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:73-94.
- 10- Fasano A. Celiac Disease: the past, the present, the future. *Pediatrics* 2005;107:768-70.
- 11- Gee SJ The coeliac affection. *St Bart Hosp Rep* 1988;24:17-20..
- 12- Auricchio R., Troncone R. History of coeliac disease. *Eur J Pediatr* 1996;155:427-8.
- 13- Cheadle WB. Acholia. *Lancet* 1903;2:1497-500.
- 14- Still CF. The Lumelian lectures on coeliac disease. *Lancet* 1918;2:163-6, 193-7,227-9.
- 15- Miller R, Perkina H. The non-diarroelic type of coeliac disease: a form of chronic fat-indigestion in children. *Lancet* 1923;1:72-6

- 16- Haas SV. The value of banana in the treatment of celiac disease. *Am J Dis Child* 1924; 24:421-37.
- 17- Haas SV. Celiac disease. Its specific treatment and cure without nutritional relapse. *JAMA* 1932;99:448-52.
- 18- Connell AM, Rowlands EN, Wilcox PB. Serotonin, bananas, and diarrhoea. *Gut* 1960; 1:44-7.
- 19- Parsons LG. Celiac disease. *Am J Dis Child* 1932;43:1293-1346.
- 20- Holt Jr. LE. Celiac disease – what is it? *J Pediatr* 1955;46:369-79.
- 21- Snell AM, Camp JD. Chronic idiopathic steatorrhea. Roentgenologic observations. *Arch Int Med* 1934;53:615-29.
- 22- Frazier AC, French JM, Thompson MD. Radiographic studies showing the induction of a segmentation pattern in the small intestine in normal humans subjects. *Br J Radiol* 1949;22:123-36.
- 23- Astley R, French JM. The small intestine pattern in normal children and in coeliac disease. Its relationship to the nature of the opaque medium. *Br J Radiol* 1951;24:321-30.
- 24- Thaysen TEH. Ten cases of idiopathic steatorrhea. *Quart J Med* 1935;4:359-95.
- 25- van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut* 1993;34:1473-5.
- 26- Smith BJ. History of coeliac disease(letter). *Br Med J* 1989;298:387.
- 27- Booth C. History of coeliac disease(letter). *Br M J* 1989;298:527.
- 28- Van de Kamer JH, ten Bokkel Huinink H, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in faeces. *J Biol Chem* 1949;177:347-51.
- 29- Dicke WK. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with Coeliac disease(Thesis). University of Utrecht, The Netherlands, 1950 (in Dutch). *Apud* van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut* 1993;34:1473-5.
- 30- Dicke WK, Weyers HA, Kamer JH. Coeliac disease II: The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42:34-42.

- 31- Kamer JH, Weyers HA, Dicke WK. Coeliac disease IV: An investigation into injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42:223-31.
- 32- Anderson CM, Frazer AC, French JM *et al.* Coeliac disease: gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour. *Lancet* 1952;262:836-42.
- 33- Coeliac disease and wheat (editorial). *Lancet* 1952;262:857.
- 34- Paulley JW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. Jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954;2:1318-21.
- 35- Royer M, Croxatto O, Biempica L, Balcazar Morrison AJ. Biopsia duodenal por aspiracion bajo control radioscopico. *Prensa Medica Argentina* 1955;42:2515-19.
- 36- Shiner M. Duodenal biopsy. *Lancet* 1956;1:17-19.
- 37- Shiner M. Jejunal biopsy tube. *Lancet* 1956;1:85.
- 38- Crosby WH, Kugler W. Intraluminal biopsy of the small intestine. The intestinal biopsy capsule. *Am J Digest Dis* 1957;2:236-41.
- 39- Sebus J, Fernandes J, Van der Bult JA. A new twin hole capsule for peroral intestinal biopsy in children. *Digestion* 1968;1:193-9.
- 40- Harris MJ, Harrington G, Beveridge J. Modification to the technique for small bowel biopsy in children including the use of metoclopramide. *Am J Dis Child* 1968;115:43-7.
- 41- Ament ME, Rubin CE. An infant multipurpose biopsy tube. *Gastroenterology* 1973;65:205-9.
- 42- Ferry GD, Bendig DW. Peroral small bowel biopsies in infant and children using a directable biopsy instrument. *Dig Dis Sci* 1981;26:142-5.
- 43- Barakat MH, Ali MS, Badawi AR, Khuffash AF, Fernando N, Majeed HA, Tungaker MF. Peroral endoscopic duodenal biopsy in infants and children. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:563-9.
- 44- Paterlini A, Ravelli A, Salmi A, Ruffoli F, Graffeo M, Cesari P. Jejunoscopies and ileoscopies in children. *Endoscopy* 1987;19:90.
- 45- Kirberg A, Latorre JJ, Hartard ME. Endoscopic small intestinal biopsy in infants and children: its usefulness in the diagnosis of celiac disease and other enteropathies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:178-81.
- 46- Gottrand F, Turck D, Mitchell M, Farriaux JP. Comparison of fiberendoscopy and Watson capsule for small intestinal biopsy in malabsorption syndrome. *Acta Paediatr* 1992;81:399-401.

- 47- Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small intestine mucosa. *Lancet* 1957;2:876-7.
- 48- Shiner M. Small intestinal biopsies by the oral route (histopathologic changes in malabsorption syndrome). *J Mt Sinai Hosp* 1957;24:273-85.
- 49- Shiner M. Coeliac disease: histopathological findings in the small intestinal mucosa studied by peroral biopsy technique. *Gut* 1960;1:48-54.
- 50- Cameron AH, Astley R, Hallowell M, Rawson AB, Miller CG, French JM, Hubble DV. Duodeno-jejunal biopsy in the investigation of children with coeliac disease. *Quart J Med* 1962;31:125-40.
- 51- Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC. Studies of coeliac disease. I- The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesions in coeliac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960;38:28-49.
- 52- Creamer B. Coeliac thoughts. *Gut* 1966;7:569-71.
- 53- Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scan* 1970;59:461-4.
- 54- McNeish AS, Harms HK, Rey J, Shmerling DH, Visakorpi JK, Walker-Smith A. The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child* 1979;54:783-6.
- 55- European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
- 56- Berger E. Zur allergisches pathogenese der coeliaken. *Int Ver Pediatr* 1958;67:1-55. *Apud* Troncone R, Ferguson A. Antigliadin antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:150
- 57- Taylor KB, Truelove SC, Thomson DL, Wright R. An immunological study of coeliac disease and idiopathic steatorrhoea. *Br Med J* 1961;2:1727
- 58- Alp MH, Wright R. Autoantibodies to reticulin in patients with idiopathic steatorrhoea, coeliac disease, and Crohn's disease, and their relation to immunoglobulins and dietary antibodies. *Lancet* 1971;2:682-5.
- 59- Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann NY Acad Sci* 1983;420:325-34.

- 60- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta V, Fieck EO, Shuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
- 61- Wong RC, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA kit. *J Clin Pathol* 2002;55:488-94.
- 62- Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, *et al.* Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000;47:628-31.
- 63- Clemente MG, Musu MP, Frau F, Brusco G, Sole G, Corazza GR, De Vigilis S. Immune reaction against the cytoskeleton in coeliac disease. *Gut* 2000;47:520-26.
- 64- Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, *et al.* Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2000;137:756-61.
- 65- Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, *et al.* The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Pediatr* 1996;412(suppl):S29-S35.
- 66- Sanderson MC, Davis LR, Mowat AP. Failure of laboratory and radiological studies to predict jejunal mucosal atrophy. *Arch Dis Child* 1975;50:526-31.
- 67- Davidson LSP, Foutain R. Incidence of the sprue syndrome with some observation on the natural history. *Br Med J* 1950;1:1157-61.
- 68- Carter C, Sheldon W, Walker C. The inheritance of coeliac disease. *Ann Hum Genet* 1959;23:266-78.
- 69- Dias JA, Walker-Smith JA. Rise and fall of coeliac disease 1960-85. *Arch Dis Child* 1989;64:1157-60.
- 70- Farrel RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
- 71- Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: a case finding study. *Br Med J* 1999;318:164-7.
- 72- Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, Franceschi L, Miglioli L *et al.* High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001;46:1500-5.
- 73- 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.

- 74- Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am Gastroenterol* 2000;95:683-92.
- 75- Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991;325:1709-19.
- 76- Catassi C, Ratsch I, Gandolfi L et al. Why is celiac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354:647-8.
- 77- Catassi C, Doloretta Macis M, Rätch IM, de Virgilis S, Cuca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens* 2001;58:402-5.
- 78- Catassi C. Where is celiac disease coming from and why? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:279-82.
- 79- Barbieri D, Koda YKL. Doença celíaca. *Clin Pediatr* 1989;36-50.
- 80- Sdepanian,VL, Morais MB, Fagundes-Neto U. Características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. *J Pediatr* 2001;77:131-8.
- 81- Barry RE, Baker P, Read AE. Coeliac disease: The clinical presentation. *Clin Gastroenterol* 1974;3:55-69.
- 82- Feighery C. Coeliac disease. *Br Med J* 1999;319:236-40.
- 83- Stokes PL, Ferguson R, Holmes GKT, et al. Familial aspects of coeliac disease. *Q J Med* 1976;45:567-82.
- 84- Auricchio S, Mazzacca G, Tosir et al. Celiac disease is a familial condition: identification of asymptomatic coeliac patients within family groups. *Gastroenterol Int* 1988;1:25-31.
- 85- Bonamico M, Mariani MC et al. Frequency and clinical pattern of celiac disease among siblings of celiac children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:159-63.
- 86- Mostalahti K, Sulkanen S, Halopainen P et al. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:161-5.
- 87- Hogberg L, Falth-Magnusson L, Grodinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:61-5.
- 88- Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U. S. families. *Am J Gastroenterol* 2003;98:377-81.

- 89- Collishaw D. Coeliac disease in twins. *Br Med J* 1940;2:904.
- 90- Penna FJ, Mota JA, Roquete MLL, Carvalho AST, Lemos ATO, Barbosa AJA et al. Coeliac disease in identical twins. *Arch Dis Child* 1979;54:395-7.
- 91- Greco L, Romino R, Coto I et al. The first large populational based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-8.
- 92- Walker-Smith JA. Discordance for childhood coeliac disease in monozygotic twins. *Gut* 1973;14:374-5.
- 93- Carter Cm Sheldon W, Walker C. The inheritance of coeliac disease. *Ann Hum Genet* 1959;23:266-78.
- 94- Stokes PL, Asquith P, Holmes GKT, Mackintosh P, Cooke WT. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *Lancet* 1972;2:162-4.
- 95- Alves C, Souza T, Veiga S, Alves C, Toralles MB, Lemaire D et al. Importância do sistema de histocompatibilidade humano (HLA) em Pediatria. *Pediatria (São Paulo)* 2005;27:274-86.
- 96- The MHC Sequencing Consortium. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature* 1999;401:921-3.
- 97- Goggins M, Kellegher D. Celiac disease and other nutrients related injuries to the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1994;89 (Suppl):S2-S17.
- 98- Louka AS, Sollid LM. HLA in celiac disease: Unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003;61;105-17.
- 99- Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;106:910-22.
- 100- Falchuck ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigens HL-A8 in patients with glúten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest* 1972;51:1602-5.
- 101- Betuel H, Gebuhrer L, Percebis H, Minaire Y, Bertrand J. Adult celiac disease associated with HLA-DRw3 and DRw7. *tissue Antigens* 1980;15:231-8.
- 102- Tosi R, Vismara D, Tanigaki N, Ferrara GB, Cicimarra F, Buffolano W et al. Evidence that celiac disease is primarily associated with a DC locus allelic specificity. *Clin Immunol Immunopathol* 1983;28:395-404.
- 103- Fasano A. Celiac disease- How to handle a clinical chamaleon. *N Engl J Med* 2003;348:2568-70.
- 104- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.

- 105- Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:152-61.
- 106- Naluai AT, Nilsson S, Gudjónsdóttir AH et al. Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for celiac disease on chromosome 5 and 11. *Eur J Hum Genet* 2001;9:938-44.
- 107- Wooley N, Holopainen P, Ollikainen V et al. A new locus for celiac disease mapped to chromosome 15 in population isolate [Abstract]. *Hum Genet* 2002;111:40-5.
- 108- Holopainen P, Mustalahti K, Uimari P et al. Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity. *Gut* 2001;48:696-701.
- 109- van Belzen MJ, Vrolijk MM, Meijer JW et al. A genome-wide screen in a four-generation Dutch family with celiac disease: evidence for linkage to chromosomes 6 and 9. *Am J Gastroenterol* 2004;99:466-71.
- 110- Green PHR, Jabri B. Celiac disease. *Ann Rev Med* 2006;57:207-21.
- 111- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
- 112- Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-42.
- 113- Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology* 2003;125:1105-13.
- 114- Chabd N, Mihas A. Celiac disease:Current concepts in diagnosis and treatment. *Am J Gastroenterol* 2006;40:3-14.
- 115- Kagnoff M. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S10-S18.
- 116- Smecuol E, Maurino E, Vasquez H et al. Gynecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:63-89.
- 117- Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:354-65.
- 118- Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut* 1987;28:995-1001.
- 119- Arató A, Kósnai I, Szönyi L et al. Frequent past exposure to adenovirus 12 in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1101-2.

- 120- Howdle PJ, Blair Zadjel ME, Smart CJ et al. Lack of a serologic response to E1b protein of adenovirus 12 in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:282.
- 121- Mahon J, Blair GE, Wood GM et al. Is persistent adenovirus 12 infection involved in coeliac disease? A search for viral DNA using the polymerase chain reaction. *Gut* 1991;32:1114-6.
- 122- Ellis HJ, Doyle AP, Sturgess RP et al. Coeliac disease characterisation of monoclonal antibodies raises against a synthetic peptide corresponding to amino acids residues 206-217 of alpha-gliadin. *Gut* 1992;33:1504-7.
- 123- Staab JF, Bradway SD, Fidel PL et al. Adhesive and mammalian transglutaminase substrat properties of *Candida albicans* HWP1. *Science* 1999;283:1535-8.
- 124- Bardella MT, Marino R, Meroni PL. Celiac disease during interferon treatment . *Ann Int Med* 1999;131:157-8.
- 125- Cammaruta G, Cuoco L, Ciaci R et al. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis. *Lancet* 2000;356:1434-5.
- 126- Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against celiac disease in childhood. Epidemiologic evidence. *Adv Exp Med Biol* 2002;503:115-23.
- 127- Alonberg AK, Ramanan AV, Buchan I et al. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91:39-43.
- 128- Snook JA, Duyer L, Lee-Elliott C et al. Adult coeliac disease and cigarette smoking. *Gut* 1996;30:60-2.
- 129- Vasquez H, Smecuol E, Flores D et al. Relation between cigarette smoking and celiac disease: evidence from a case control study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:798-802.
- 130- Shamir R. Advnces in celiac disease. *Gastroenterol Clin* 2003;32:1-13.
- 131- MacManus R, Kelleher D. Celiac disease- the villain unmasked? *N Engl J Med* 2003;348:2573-4.
- 132- Shan L, Molberg D, Parrot I et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac disease. *Science* 2002;297:2275-9.
- 133- Rescigno M, Urbano M, Valzalina B et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001;2:361-7.
- 134- Cooper BT. Intestinal permeability in coeliac disease. *Lancet* 1983;1:658-9.

- 135- Bjarnason I, Peters TJ, Veal N. Intestinal permeability defect in coeliac disease. *Lancet* 1983;1:1284-5.
- 136- Schulzke TD, Bentzel CJ, Riecken EO et al. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Pediatr Res* 1998;43:435-41.
- 137- Fasano A, Not T, Wang W et al. Zonuline, a newly discovered modulator of intestinal permeability and its expression in coliac disease. *Lancet* 2000;355:1518-9.
- 138- Clement MG, De Virgili S, Kang JS et al. Early effects of gliadin in enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. [Coeliac disease]. *Gut* 2003;52:218-23.
- 139- Wittchen ES, Haskins J, Stevenson BR. Protein interactions at tight junction. *J Biol Chem* 1999;274:35179-85.
- 140- Caputo A, D'Amato A, Troncone R et al. Transglutaminase 2 in celiac disease: minireview article. *Amino Acids* 2004;26:381-6.
- 141- Alaedini A, Green PHR. Narrative review. Celiac disease: Understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Int Med* 2005;142:289-98.
- 142- Mowat Amcl. Coeliac disease: a meeting point for genetics, immunology and protein chemistry. *Lancet* 2003;361:1290-2.
- 143- Esposito C, Paparo S, Caputo I et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. [Abstract]. *Gut* 2002;51:177-81.
- 144- Troncone R, Auricchio R, Paparo F et al. Coeliac disease and extraintestinal autoimmunity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(Suppl 3):5740-1.
- 145- Stulik J, Hernychova L, Porketova S et al. Identification of new celiac disease autoantigens using proteomics analysis. *Proteomics* 2003;98:590-5.
- 146- Fesus L, Piacentini M. Transglutaminase 2: An enigmatic enzyme with diverse functions. *Trend Biochem Sci* 2002;27:534-9.
- 147- Gianfrani C, Auricchio S, Trocone R. Adaptative and innate immune response in celiac disease. *Immunol Letters* 2005;99:141-5.
- 148- Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:17-24.
- 149- Maiuri L, Ciacci C, Auricchio S et al. Inetrleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease. *Gastroenterology* 2000;119:996-1006.

- 150- Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:730-45.
- 151- Dugan JM. Coeliac disease: The great imitator. *MJA* 2004;180:524-6.
- 152- Catassi F, Fabiani E, Rastch IM et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-aged subjects. *Acta Paediatr* 1996;Suppl 412:29-35.
- 153- Farrel RJ, Kelly C. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3237-46.
- 154- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150-1.
- 155- NIH Consensus Development Program- NIH consensus development conference on celiac disease. 2004;1-16.
- 156- Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128:S69-S73.
- 157- Penna FJ, Mota JAC, Neto VF. Doença celíaca. In Neto VF, Wehba J, Penna FJ. *Gastroenterologia Pediátrica*. 2^a ed. Rio de Janeiro. Medsi 1991:227-35.
- 158- Stenhammar L, Fallstrom SP, Jansson G et al. Coeliac disease in children of short stature with no gastrointestinal symptoms. *Eur J Pediatr* 1986;145:185-6.
- 159- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
- 160- Aine L. Coeliac-type permanent-tooth enamel defects. *Ann Med* 1996;28:9-12.
- 161- Mustalahti R, Cillin P, Stevanenh et al. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrant screening. *Lancet* 1999;354:744-5.
- 162- Lepore L, Martelossi S, Pennesi M et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr* 1996;129:311-3.
- 163- Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR et al. Male gonadal function in coeliac disease, 2-Sex hormones. *Gut* 1983;24:127-36.
- 164- Rakovel Y, Hager H, Nussinson E et al. Celiac disease as cause of transient hypocalcemia and hypovitaminosis D in a 13-year-old girl. *J Pediatr Endocr* 1994;7:53-5.
- 165- Barker J, Traveri S. Case report: An 11-year-old girl with tetany. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:338-42.

- 166- Thalayasingam B. Coeliac disease as cause of osteomalacia and rickets in the Asian immigrant population. *Br Med J* 1986;290:1146-7.
- 167- Leonardi S, Bottaro G, Patane K et al. Hypertransaminasemia as the first symptom in infant coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:404-6.
- 168- Maggiore G, DeGiacomo C, Scotta MS et al. Coeliac disease presenting as chronic hepatitis in a girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:501-3.
- 169- Vajro P, Fontanella A, Mayer M et al. Elevated serum aminotransferase activity as an early manifestation of gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr* 1993;122:416-9.
- 170- Sdepanian VL, Morais MB, Fagundes-Neto V. Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. *J Pediatr* 2001;77:131-8.
- 171- Penna FJ. Doença celíaca: aspectos atuais e nossa experiência. *J Pediatr* 1984;57:325-9.
- 172- Green PHR. The many faces of celiac disease: Clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128:574-8.
- 173- Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: A case control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001;358:1504-8.
- 174- O'Leary C, Wieneke P, Buckley S et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1463-7.
- 175- Pimentel M, Chow E, Lin H. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6.
- 176- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. High prevalence of small intestine bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2003;98:839-43.
- 177- O'Leary C, Quigley EMM. Small bowel overgrowth, celiac disease and irritable bowel syndrome: What are the real associations? [Editorial]. *Am J Gastroenterol* 2003;98:720-2.
- 178- Corazza GR, Valentin RA, Andreani L et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:153-6.

- 179- Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N et al. The clinical pattern of subclinical / silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutives cases. *Am J Gastroenterol* 1999;94:691-6.
- 180- Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L et al. Bone mass and metabolism in patients with coeliac disease. *Gastroenterology* 1995;109:122-8.
- 181- Kemppainen T, Kroger H, Janatvinen E et al. Osteoporosis in adult patient with celiac disease. *Bone* 1999;24:249-55.
- 182- Stenson WF, Newberry R, Lorenz R et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Int Med* 2005;165:393-9.
- 183- Lubrand E, Ciacci C, Ames PR et al. The arthritis of coeliac disease: Prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:1314-8.
- 184- Joske RA, Martin JD. Coeliac disease presenting as recurrent abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 1971;78:754-8.
- 185- Collin P, Vilks S, Heinonen PK et al. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996;39:382-4.
- 186- Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C et al. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptom of coeliac disease . [Research letter]. *Lancet* 2000; 356:399-400.
- 187- Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR et al. Male gonadal function in coeliac disease 2: Sex hormones. *Gut* 1983;24:127-36.
- 188- Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut* 2001;49:169-75.
- 189- Lubel JS, Burrell LM, Levidiotis V. An unexpected cause of macroscopic haematuria. *Am J Gastroenterol* 2005;183:321-3.
- 190- Curione M, Barbato M, De Biase L et al. Prevalence of coeliac disease in idiopathic cardiomyopathy. [Letter]. *Lancet* 1999;354:222-3.
- 191- Goel MK, McBane RD, Kamath PS. Cardiomyopathy associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc* 2005;80:674-6.
- 192- Frustaci A, Cuico L, Chimenti C et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611-8.
- 193- Zone JJ. Skin manifestation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S87-S91.

- 194- Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997;136:315-7.
- 195- Egan CA, Smith EP, Taylor TB et al. Linear IgA bullous dermatosis responsive to a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1927-9.
- 196- Srdy M, Karpati S, Merki B et al. Epidermal transglutaminase (Tgase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002;195:747-57.
- 197- Collin P, Reunala ML. Recognition and management of TH cutaneous manifestation of celiac disease.: A guide for dermatologist. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20.
- 198- Corazza GR, Andreani ML, Ventura N et al. Celiac disease and alopecia areata: Report of a new association. *Gastroenterology* 1995;109:1333-7.
- 199- Michaelsson G, Gerden B, Hagforsen E et al. Psoriasis patient with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol* 2000;142:44-51.
- 200- Ojetti V, Sanchez JÁ, Guerriero C et al. High prevalence of celiac disease in psoriasis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2003;Suppl 1:A656.
- 201- Tahan S, Medeiros EHGR, Wehba J. Padrões dermatoglíficos na doença celíaca. *Arq Gastroenterol* 1997;34:196-204.
- 202- Helms S. Celiac disease and gluten-associated diseases. *Alt Med Rev* 2005;10:172-92.
- 203- Scott BB, Losowsky MS. Coeliac disease: A cause of various associated disease? *Lancet* 1975;2:956-7.
- 204- Mäki M, Hallstrom O, Martinen A et al. Reaction of human non-collagenous polypeptides with coeliac disease autoantibodies. *Lancet* 1991;338:724-5.
- 205- Marttinen A, Mäki M. Purification of fibroblast-derived celiac disease autoantigen molecules. *Pediatr Res* 1993;34:420-3.
- 206- Molberg O, McAdam SN, Korner R et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-7.
- 207- Sollid LM. Coeliac disease: Dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002;9:647-55.
- 208- Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.

- 209- James M, Scott B. Coeliac disease: The cause of the various associated disorders? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1119-21.
- 210- Sategnagudetti C, Solerio E, Scaglione N et al. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001;49:502-5.
- 211- Mäki M, Hallstrom O, Huupponen T et al. Increased prevalence of coeliac disease in diabetes. *Arch Dis Child* 1984;59:739-42.
- 212- Sigurs N, Johansson C, Elfstrand PO et al. Prevalence of celiac disease in diabetic children and adolescents in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82:748-51.
- 213- Berti I, Trevisiol C, Tommasini A et al. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2000;45:403-6.
- 214- Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: Result of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96:126-31.
- 215- Nelsen Jr DA. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): More common than you think. *Am Fam Physician* 2002;66:2259-66.
- 216- Rensch MJ, Szykowski R, Shaffer RT et al. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1113-5.
- 217- Shah A, Mayberry F, Williams G et al. Epidemiological survey of coeliac disease and inflammatory bowel disease in first-degree relatives of coeliac patients. *Quart J Med* 1990;74:283-8.
- 218- Otegbayo JA, Otegbeye FM, Rotini O. Microscopic colitis syndrome- a review article. *J Natl Med Associ* 2005;97:678-82.
- 219- Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A et al. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut* 1997;40:492-6.
- 220- Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P et al. Prevalence and picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocr Metabol* 2002;87:5495-8.
- 221- Giannotti VP, Tiberto G, Castro M et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001;38:767-8.
- 222- Guadalini S, Gupta P. Do you still need a biopsy to diagnose celiac disease? *Curr Gastroenterol Opin* 2001;3:385-9.
- 223- Kárpáti S, Török E, Kósnai I. IgA class antibody against human jejunum in sera of children with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1986;87:703-6.

- 224- Unsworth DJ. Serological diagnosis of gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol* 1996;49:704-11.
- 225- Kárpáti S, Bürgin-Wolf A, Krieg T et al. Binding to human jejunum of serum IgA antibody from children with coeliac disease. *Lancet* 1990;336:1335-8.
- 226- Kárpáti S, Meurer M, Stolz W et al. Ultrastructural binding sites of endomysium antibodies from sera of patients dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Gut* 1992;33:191-3.
- 227- Hallstrom O. Comparison of IgA-class reticulin and endomysium antibodies in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1989;30:1225-32.
- 228- Ferreira M, Lloyd-Davies S, Butler M et al. Endomysial antibody: Is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992;33:1633-7.
- 229- Troncone R, Ferguson A. Anti-gliadin antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:150-8.
- 230- Husby S, Foged N, Oxelius A et al. Serum IgG subclass antibodies to gliadin and other dietary antigens in children with coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1986;64:526-35.
- 231- Ciclitira PJ, Ellis EJ, Richards D et al. Gliadin IgG subclass antibodies in patients with coeliac disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986;80:258-61.
- 232- Volta V, Molinaro N, Fratangelo D et al. IgA subclass antibodies to gliadin in serum and intestinal juice of patients with coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1990;80:192-5.
- 233- Kelly CP, Feighery CF, Weir DG. Serum, salivary, and intestinal IgA anti-gliadin in coeliac disease. *Gut* 1989;30:A721
- 234- Mearin ML, Koninckx CR et al. Influence of genetic factors in the serum levels of antigliadin antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:373-7.
- 235- Romaldini CC, Barbieri D. Anticorpos séricos na doença celíaca. *Arq Gastroenterol* 1999;36:258-64.
- 236- Stahlberg MR, Savilahti E, Viander M. Antibodies to gliadin by ELISA as screening test for childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:726-9.
- 237- Lacrooy JT, Hohmann AW, Davidson GP et al. Intestinal and serum antibody in coeliac disease: A comparison using ELISA. *Clin Exp Immunol* 1986;66:661-8.

- 238- O'Farrelly C, Feigherd C, O'Briain DS et al. Humoral response to wheat protein in patients with coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *Br Med J* 1986;293:908-10.
- 239- Chorzecki TP, Beutner EH, Sulej J et al. IgA antiendomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984;111:395-402.
- 240- Not T, Città A, Lucchesi A et al. Anti-endomysium antibody on human umbilical cord vein tissue: an inexpensive and sensitive diagnostic tool for screening of coeliac disease. *Eur J Pediatr* 1997;156:616-8.
- 241- Volta V, Molinaro N, De Franceschi L et al. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease. Save both money and monkeys. *Dig Dis Sci* 1995;40:1902-5.
- 242- Kárpáti S, Meurer M, Stolz W et al. Ultrastructural binding sites of endomysium antibodies from sera of patients with dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Gut* 1992;33:191-3.
- 243- Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
- 244- Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysium antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994;95:78-82.
- 245- Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888-94.
- 246- Abrams J, Diamond B, Rotterdam H et al. Increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004;49:546-50.
- 247- Tursi A, Brandimarte G, Georgetti G et al. Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical / silent celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1507-10.
- 248- Chan KN, Phillips D, Mipakian R et al. Endomysium antibody screening in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:316-20.
- 249- Troncone R, Mayer M, Spagnuolo F et al. Endomysial antibodies as unreliable markers for slight dietary transgressions in adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:69-72.

- 250- Cataldo F, Ventura A, Lazzari R et al. Antiendomysium antibodies and coeliac disease. Solved and unsolved questions. An Italian multicentre study. *Acta Paediatr* 1995;84:1125-31.
- 251- Dieterich W, Laag E, Schopper H et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1317-21.
- 252- Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-like immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
- 253- Sblattero D, Berti I, Trevisiol C et al. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: An innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1253-7.
- 254- Blackwell PJ, Hill PG, Holmes KT. Autoantibodies to human tissue transglutaminase: superior predictors of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1282-5.
- 255- Sugai E, Selvaggio G, Vazquez H et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of a commercial kit. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2318-22.
- 256- Liu E, Li M, Bao F et al. Need for a quantitative assessment of transglutaminase autoantibodies for celiac disease in screening-identified children. *J Pediatr* 2005;146:494-9.
- 257- Bonamico M, Tiberti C, Picarelli A et al. Radioimmunoassay to detect antitransglutaminase autoantibodies is most sensitive and specific screening method for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;95:1536-40.
- 258- Carroccio A, Vitale G, DiPrima L et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISA and anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: A prospective study. *Clin Chem* 2002;48:1546-50.
- 259- Granito A, Muratori P, Cassani F et al. Anti-actin antibodies in severe coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2004;137:386-92.
- 260- Clement MG, Musu MP, Troncone R et al. Enterocyte actin autoantibody detection: A new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: Result of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1551-6.
- 261- Collin P, Mäki M, Kettiläinen O et al. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:367-71.
- 262- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:219-21.

- 263- Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H et al. Seronegative celiac disease: Increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. [Abstract]. *J Dig Dis Sci* 2004;49:546-50.
- 264- Weiss B, Bujanover Y, Avidan B et al. Positive tissue transglutaminase antibodies with negative endomysial antibodies: Low rate of celiac disease. *IMAJ* 2004;6:9-12.
- 265- Rostom A, Dube C, Cranney A et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S38-S46.
- 266- Granot E, Goodman-Weil M, Pizov G et al. Histological comparison of suction capsule and endoscopic small intestinal mucosal biopsies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:397-401.
- 267- Kiln G, Holmes GKT, Cooper BT et al. Association of coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 1980;21:636-41.
- 268- Scott BB, Losowski MS. Patchiness and duodenal-jejunal variation of the mucosal abnormality in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1976;17:984-92.
- 269- Chand N, Mihas A. Celiac disease: Current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:3-14.
- 270- Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1526-40.
- 271- Lionetti P. The enteropathy of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(Suppl 3):S18-S21.
- 272- Verbeke S, Gotteland M, Fernandez M et al. Basement membrane and connective tissue proteins in intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *J Clin Pathol* 2002;55:440-5.
- 273- Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368-72.
- 274- Rabztyn A, Green PHR, Berti I et al. Macroamylasemia in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1096-100.
- 275- Letizia C, Picarelli A, Deciocchis A et al. Angiotensin-converting enzyme activity in stools of healthy subjects and patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:2268-71.
- 276- Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L et al. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointest Endosc* 2001;54:736-42.

- 277- Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S121-S127.
- 278- Collin P, Thorell L, Kaukinen K et al. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1277-83.
- 279- Kilmartin C, Lynch S, Abuzakouk M et al. Avenin fails to induce a Th1 response in coeliac tissue following in vitro culture. *Gut* 2003;52:47-52.
- 280- Janatunen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ et al. No harm from five-year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut* 2002;50:332.
- 281- Peraaho M, Kaukinen K, Mustalahti K et al. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in celiac disease: A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:27-31.
- 282- Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A et al. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:361-6.
- 283- Höberg L, Laurin P, Fäth-Magnusson K et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: A randomized double-blind study. *Gut* 2004;53:649-54.
- 284- Lundin KEA, Nilsen EM, Scott HG et al. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut* 2003 52:1649-52.
- 285- Thompson T. Gluten contamination of commercial oats products in the United States. *New Engl J Med* 2004;351:2021-2.
- 286- Case S. The gluten-free diet: How to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005;138:S128-S134.
- 287-Dickey W, Hughes DF, Path FRC et al. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000;95:712-4.
- 288- Casellas F, De Torres I, Malagelada J-R. Follow-up of celiac disease with D-xylose breath test. *Dig Dis Sci* 1996;41:2106-11.
- 289- Murphy S, Sood M, Johnson T. Use of lactose H2 breath to monitor mucosal healing in coeliac disease. *Acta Paediatr* 2002;91:141-4.
- 290- Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove et al. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology* 2003;124:1210-9
- 291- Senger S, Luong D, Maurano F et al. Intranasal administration of recombinant alpha-gliadin in DQ8 transgenic rat. *Immunol Lett* 2003;88:127-34.

- 292- Benahmed M, Mention J-J, Matysiak-Budnik T et al. Celiac disease: A future without gluten-free diet? [Editorial]. *Gastroenterology* 2003;125:1264-7.
- 293- Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:140-7.
- 294- Holmes CK, Prior P, Lane MR et al. Malignancy in coeliac disease – Effect of a gluten-free diet. *Gut* 1989;30:333-8.
- 295- Holmes GKT, Stokes PL, Sorahan TM et al. Coeliac disease, gluten-free diet and malignancy. *Gut* 1976;17:612-9.
- 296- Catassi C, Bearzi I, Holmes CK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128:S79-S86.
- 297- Lewis HM, Renaula TM, Gariochi JJ et al, Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;135:363-7.
- 298- Gillett HR, Amott D, McIntyre M et al. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: A case report. *Gastroenterology* 2002;122:800-5.
- 299- Lundin KE, Farstam IN, Raki M et al. Alemtuzumab treatment for refractory celiac disease type II. *Gastroenterology* 2006;130(Suppl 2):A-666.
- 300- Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GAB. Gluten sensitivity: a many headed hydra. [Editorial]. *Br Med J* 1999;318:1710-11.
- 301- Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966;89:683-722.
- 302- Cooke WT, Johnson AG, Woolf AL. Vital staining and electron microscopy of the intramuscular nerve endings in the neuropathy of adult coeliac disease. *Brain* 1966;89:663-80.
- 303- Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GAB. Gluten sensitivity as a neurological illness.[Editorial]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:560-3.
- 304- Elders C. Tropical sprue and pernicious anaemia. Aetiology and treatment. *Lancet* 1925;1:75-7.
- 305- Reed AC, Ash JR. Atypical sprue. *Arch Int Med* 1927;40:786-99.
- 306- Asford BK. The differential diagnosis of sprue and pernicious anemia. *Am J Trop Med* 1932;12:199-215.
- 307- Sheeny T, Perez-Santiago E, Rubini ME. Tropical sprue and vitamin B12. *New Engl J Med* 1961;265:1232-6.

- 308- Woltman HW, Heck FJ. Funicular degeneration of the spinal cord without pernicious anemia. Neurological aspects of sprue, non-tropical sprue and idiopathic steatorrhea. *Arch Int Med* 1937;60:272-300.
- 309- Cooke WT, Peeney AL, Hawkins CF. Symptoms, signs and diagnostic features of idiopathic steatorrhoea. *Quart J Med* 1953;22:59-77.
- 310- Richmond J, Davidson S. Subacute combined degeneration of the spinal cord in non-addisonian megaloblastic anaemia. *Quart J Med* 1958;27:517-31.
- 311- Green PA, Wöllaeger EE. The clinical behavior of sprue in the United States. *Gastroenterology* 1960;38:399-418.
- 312- Pengiran Tengah DSNA, Wills AJ, Holmes GKT. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad Med J* 2002;78:393-8.
- 313- Finelli PF, McEntee WJ, Ambler M et al. Adult celiac disease presenting as cerebellar syndrome. *Neurology* 1980;30:245-9.
- 314- Cicarelli G, Della Roca G, Amboni M et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci* 2003;24:311-7.
- 315- Zelnik N, Patch A, Obeld R et al. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004;113:1672-6.
- 316- Kieslich M, Errazuriz G, Posselt HG et al. Brain white-matter lesions in celiac disease: A prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001;108:e21.
- 317- Luostarinen L, Pirttila T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders [Abstract]. *Eur Neurol* 1999;42:132-5.
- 318- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA et al. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347:369-71.
- 319- Lahat E, Broide E, Leshem M et al. Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders. *Pediatr Neurol* 2000;22:393-6.
- 320- Salur L, Uibo O, Talvik I et al. The high frequency of coeliac disease among children with neurological disorders. *Eur J Neurol* 2000;7:707-11.
- 321- Kristoferitsch W, Pointner H. Progressive cerebellar syndrome in adult coeliac disease. *J Neurol* 1984;234:116-8.
- 322- Tijssen MA, Thom M, Ellison DW et al. Cortical myoclonus and cerebellar pathology [Abstract]. *Neurology* 2000;54:1350-6.
- 323- Mauro A, Orsi L, Mortara P et al. Cerebellar syndrome in adult coeliac disease with vitamin E deficiency. *Acta Neurol Scand* 1991;84:167-70.

- 324- Ward ME, Murphy JT, Greeberg GR. Celiac disease and spinocerebellar degeneration with normal vitamin E status. *Neurology* 1985;35:1199-201.
- 325- Ghezzi A, Filippi M, Falini A et al. Cerebral involvement in celiac disease: A serial MRI study in a patient with brainstem and cerebellar symptoms. *Neurology* 1997;49:1447-50.
- 326- Hadjivassillou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristic of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1-4.
- 327- Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S92-S97.
- 328- Chapman RWG, Laidlaw JM, Colin-Jones D et al. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Br Med J* 1978;2:250-1.
- 329- Holmes GKT. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:68-75.
- 330- Wills AJ. The neurology and neuropathology of coeliac disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000;26:493-6.
- 331- Tursi A, Giorgetti GM, Iani C et al. Peripheral neurological disturbances, autonomic dysfunction, antineuronal antibodies in adult celiac disease before and after a gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2006;1869-74.
- 332- Tison F, Arne P, Henry P. Myoclonus and adult coeliac disease. *J Neurol* 1989;236:307-8.
- 333- Bhatia KP, Brown P, Gregory R et al. Progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. The myoclonus is of cortical origin, but the pathology is in the cerebellum. *Brain* 1995;118:1087-93.
- 334- Collin P, Pirttilä T, Nurmikko T et al. Celiac disease, brain atrophy and dementia. *Neurology* 1991;41:372-5.
- 335- Kinney HC, Burger PC, Hurwitz BJ et al. Degeneration of the central nervous system associated with celiac disease. *J Neurol Sci* 1982;53:9-22.
- 336- Beyenburg S, Scheid B, Deckert-Schlüter M et al. Chronic progressive leukencephalopathy in adult with celiac disease. *Neurology* 1998;50:820-2.
- 337- Brucke T, Kolleger H, Schmidbauer M et al. Adult coeliac disease and brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:456-7.
- 338- Binder HJ, Solitare GB, Spiro HM. Neuromuscular disease in patients with steatorrhea. *Gut* 1967;8:605-11.

- 339- Henriksson KE, Hallert C, Norrby K et al. Polymiositis and adult coeliac disease. *Acta Neurol Scand* 1982;65:301-19.
- 340- Muller AF, Donnelly MT, Smith ML et al. Neurological complications of coeliac disease: A rare but continuing problem. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1430-5.
- 341- Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G et al. Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:247-50.
- 342- Corvaglia L, Catamo R, Pepe G et al. Depression in adult untreated coeliac subjects: diagnosis by the pediatrician. *Am J Gastroenterol* 1999;94:839-43.
- 343- Pavone L, Fiumaria A, Bottaro G et al. Autism and coeliac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry* 1997;42:72-5.
- 344- Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from UK General Practice Research Database. *Br Med J* 2001;325:419-21.
- 345- Visakorpi JK, Kuitunen P, Pelkonen P. Intestinal malabsorption: a clinical study of 22 children over 2 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:273-80.
- 346- Gobbi G, Bouquet F, Greco L et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1992;2:439-43.
- 347- Macaudo A, Dalla Bernardina D, De Marco P et al. Bilateral occipital calcification, epilepsy and coeliac disease: clinical and neuroimaging features of a new syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:885-9.
- 348- Calvani M Jr, Parisi P, Guaiatolini C et al. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications and intestinal acid folic malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier [Abstract]. *Eur J Pediatr* 2001;160:288-92.
- 349- Roche-Herrero, Arcas Martinez J, Martinez-Bermejo A et al. The prevalence of headache in a population of patients with coeliac disease. [Abstract] *Rev Neurol* 2001;32:301-9.
- 350- Lerner A, Gruener N, Iancu TC. Serum carnitine concentrations in coeliac disease. *Gut* 1993;34:933-5.
- 351- Öрге A, Karakelle A, Kalegasi H. Coeliac disease associated with recurrent stroke: a coincidence or cerebral vasculitis? *Eur J Neurol* 2001;8:373-4.
- 352- Cronin CC, Jackson LM, Feighery C et al. Coeliac disease and epilepsy. *Q J Med* 1998;91:303-8.
- 353- Pratesi R, Gandolfi L, Martins RC et al. Is the prevalence of coeliac disease increased among epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:330-4.

- 354- Labate A, Gambordella A, Messina D et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. [Abstract]. *Epilepsia* 2001;42:1153-5.
- 355- Goodwin FC, Beattie RM, Millar J et al. Celiac disease and childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2004;31:139-42.
- 356- Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G et al. Association between migraine and celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:625-9.
- 357- Serratrice J, Disdier P, de Roux C et al. Migraine and celiac disease. *Headache* 1998;38:627-8.
- 358- Hadjivassilou M, Grunewald RA, Lawden M et al. Headache and central nervous system white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology* 2001;56:385-8.
- 359- Hadjivassilou M, Chattopadhyay AK et al. Neuromuscular disorders as presenting feature of coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:730-5.
- 360- Wakefield AJ. The gut-brain axis in childhood developmental disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(Suppl1):S14-S17.
- 361- Sabra S, Bellanti JÁ, Colin AR. Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorders in children. *Lancet* 1998;352:234-5.
- 362- Hernanz A, Pelanc I. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut* 1991;32:1478-81.
- 363 -Pratesi R, Gandolfi L, Friedman H et al. Serum IgA antibodies from patients with coeliac disease react strongly with human brain blood-vessels structures. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:817-21.
- 364- Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GAB et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002;58:1221-6.
- 365- Hadjivassiliou M, Willianson CA, Woodroffe NM. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. Reply from the authors. [Correspondence]. *Neurology* 2002;60:1397-9.
- 366- Volta U, di Giorgio R, Petrolini N et al. Clinical findings and anti-neuronal antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1276-81.
- 367- Cervio E, Volta U, Verri M et al. Sera of patients with celiac disease and neurologic disorders evoke a mitochondrial-dependent apoptosis in vitro. *Gastroenterology* 2007;133:195-206.

- 368- Briani C, Ruggero S, Zara G et al. Anti-ganglioside antibodies with coeliac disease: correlation with gluten-free diet and neurological complications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:231-5.
- 369- Chinnery P, Readine PJ, Milne D et al. CSF antigliadin antibodies and the Ramsay Hunt syndrome. *Neurology* 1997;49:1131-3.
- 370- Alaedini A, Okamoto H, Briani C et al. Immune cross-reactivity in celiac disease: Anti-gliadin antibodies bind to neuronal synapsin I. *J Immunol* 2007;178:6590-5.
- 371- Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS. Autoantibodies targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology* 2006;66:373-7.
- 372- Reunala T. Dermatitis herpetiformis. Coeliac disease of the skin. *Ann Med* 1998;30:416-8.
- 373- Wills AJ, Turner D, Lock RJ et al. Dermatitis herpetiformis and neurological dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:259-61.
- 374- Volta U, Lenzi M, Lazzari R et al. Antibodies to gliadin detected by immunofluorescence and a micro-ELISA method: markers of active childhood and adult coeliac disease. *Gut* 1985;26:667-71.
- 375- Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewski H et al. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and celiac diseases. *Ann NY Acad Sci* 1983;62:231-9.
- 376- Perera DR, Weinstein NM, Rubin CE. Symposium on pathology of the gastrointestinal tract. Part II. Small intestinal biopsy. *Hum Pathol* 1975;6:157-217.
- 377-Dean AG, Dean JA, Coulombier D et al. Epi Info, Version 6: a Word Processing, Database, and Statistics Program for Epidemiology on microcomputers. Centers of Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, 1994.
- 378- Bahia M, Rabello A, Brasileiro Filho B, Penna FJ. Serum antigliadin antibody levels as a screening criterion for celiac disease in a developing country. *Br J Med Biol Res* 2001;34:1415-20.
- 379- Bahia, Magda. *Avaliação da acurácia dos marcadores sorológicos para diagnóstico de doença celíaca*. 2006. 109 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.
- 380- Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-91.

- 381- Mäki M, Holm K, Koskimes S et al. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Childhood* 1990;65:1137-41.
- 382- Collin P, Helin H, Mäki M et al. Follow-up of patients positive on reticulin and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:595-8.
- 383- Mäki M, Holm K, Collin P, Savilahti E. Increased in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. *Gut* 1991;32:1412-4.
- 384- Holm K, Mäki M, Savilahti E et al. Intraepithelial gamma delta T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. *Lancet* 1992;339:1500-3.
- 385- Hadjivassiliou M, Davies-Jones GAB, Sanders DS, Grünewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1221-4.

APÊNDICES E ANEXO

Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido – adolescentes

Sr. Paciente:

Você é portador de uma doença neurológica cuja causa até o momento é desconhecida. Existe a possibilidade de que uma doença, conhecida como doença celíaca possa ser o motivo do seu problema. Essa doença em geral se manifesta como diarreia crônica, levando à desnutrição, anemia e atraso no desenvolvimento. Entretanto, às vezes, sintomas neurológicos tais como paralisia, convulsões, retardo mental e distúrbios do comportamento são sua única manifestação.

Para diagnosticar a doença celíaca são necessários exames de sangue e, casos sejam positivos, biópsia intestinal, que consiste na retirada de um pequeno fragmento do intestino para exame. Não é cirurgia, o exame feito através da boca, e o paciente não sente dor em sua realização.

Estamos realizando uma pesquisa de doença celíaca em paciente com problemas neurológicos de causa desconhecida visando verificar se ela é freqüente ou não melhorando assim o tratamento.

Solicitamos a sua participação nessa pesquisa. Caso aceite você deverá ser submetido aos exames acima referidos. Você poderá retirar-se do estudo em qualquer momento se desejar. Mesmo assim receberá o mesmo tratamento que é oferecido a todo paciente com seu quadro clínico. Não haverá remuneração pela participação no estudo e nem despesas, sendo os exames gratuitos.

Em caso de dúvidas você poderá contatar o Dr. Luiz Roberto de Oliveira pelos telefones: 3482-4339 ou 3248-9536 (4º andar do Hospital Bias Fortes).

Consentimento

Declaro que fui devidamente informado sobre esse estudo e dos exames que serão realizados, tendo plena compreensão do que me foi transmitido e aceito participar da investigação.

Belo Horizonte, de _____ de 200

Paciente:

Assinatura do paciente:

Assinatura do responsável:

Médico:

Apêndice B - Termo de consentimento livre e esclarecido – grupo-controle de adolescentes

Sr. Paciente:

Estamos realizando uma pesquisa a respeito da presença da doença celíaca em portadores de problemas neurológicos, visando verificar se ela é ou não freqüente nesses pacientes, melhorando assim o tratamento dos mesmos. Essa doença em geral se manifesta como diarreia crônica, levando à desnutrição, anemia e atraso no desenvolvimento. Entretanto, às vezes, sintomas neurológicos tais como paralisia, convulsões, retardo mental e distúrbios do comportamento são sua única manifestação.

Para diagnosticar a doença celíaca são necessários exames de sangue e, casos sejam positivos, biopsia intestinal, que consiste na retirada de um pequeno fragmento do intestino para exame. Não é cirurgia, o exame é feito através da boca e o paciente não sente dor em sua realização.

Para chegarmos a uma conclusão correta, há necessidade de verificar a presença dessa doença em pacientes portadores de problemas neurológicos de causa conhecida, como é o seu caso. Sua participação é, pois, importante.

Solicitamos sua participação nessa pesquisa. Caso aceite, você deverá ser submetido aos exames acima referidos. Caso seja portador da doença celíaca, será oferecido o tratamento gratuitamente. Você poderá retirar-se do estudo em qualquer momento se desejar. Mesmo assim receberá o mesmo tratamento que é oferecido a todo paciente com seu quadro clínico. Não haverá remuneração pela participação no estudo e nem despesas, sendo os exames gratuitos.

Em caso de dúvidas você poderá contatar o Dr. Luiz Roberto de Oliveira pelos telefones: 3482-4339 ou 3248-9536 (4º andar do Hospital Bias Fortes).

Consentimento

Declaro que fui devidamente informado sobre esse estudo e dos exames que serão realizados, tendo plena compreensão do que me foi transmitido e que aceito participar da investigação.

Belo Horizonte, de _____ de 200

Paciente:

Assinatura do responsável:

Assinatura do paciente:

Médico:

Apêndice C - Termo de consentimento livre e esclarecido – grupo-controle criança

Srs. Pais,

Estamos realizando uma pesquisa a respeito da presença da doença celíaca em pacientes portadores de problemas neurológicos, visando verificar se ela é ou não freqüente nesses pacientes, melhorando assim o tratamento dessas crianças. Essa doença em geral se manifesta como diarreia crônica, levando à desnutrição, anemia e atraso no desenvolvimento. Entretanto, às vezes, sintomas neurológicos tais como paralisia, convulsões, retardo mental e distúrbios do comportamento são sua única manifestação.

Para diagnosticar a doença celíaca são necessários exames de sangue e, casos sejam positivos, biopsia intestinal, que consiste na retirada de um pequeno fragmento do intestino para exame. Não é cirurgia, o exame feito através da boca, e o paciente não sente dor em sua realização.

Para chegarmos a uma conclusão correta, há necessidade de verificar a presença dessa doença em pacientes portadores de problemas neurológicos de causa conhecida, como é o caso do seu filho. Sua participação é, pois, muito importante.

Solicitamos sua permissão para que seu (sua) filho (a) participe dessa pesquisa. Caso aceite, ele (ela) deverá ser submetido aos exames acima referidos. Caso seu filho seja portador da doença celíaca, será oferecido o tratamento gratuitamente. Você poderá retirá-lo (a) do estudo em qualquer momento se desejar. Mesmo assim ele (ela) receberá o mesmo tratamento que é oferecido a toda criança com seu quadro clínico. Não haverá remuneração pela participação no estudo e nem despesas, sendo os exames gratuitos.

Em caso de dúvidas o senhor (a) poderá contatar o Dr. Luiz Roberto de Oliveira pelos telefones: 3482-4339 ou 3248-9536 (4º andar do Hospital Bias Fortes).

Consentimento

Declaro que fui devidamente informado sobre esse estudo e dos exames que serão realizados, tendo plena compreensão do que me foi transmitido e que aceito que meu filho (a) participe da investigação.

Belo Horizonte, de _____ de 200

Paciente:

Assinatura do responsável:

Assinatura do paciente:

Médico:

Apêndice D - Termo de consentimento livre e esclarecido - pais

Srs. Pais,

Seu filho é portador de uma doença neurológica cuja causa até o momento é desconhecida. Existe a possibilidade de que uma doença, conhecida como doença celíaca possa ser o motivo do problema de sua criança. Essa doença em geral se manifesta como diarreia crônica, levando à desnutrição, anemia e atraso no desenvolvimento. Entretanto, às vezes, sintomas neurológicos tais como paralisia, convulsões, retardo mental e distúrbios do comportamento são sua única manifestação.

Para diagnosticar a doença celíaca são necessários exames de sangue e, casos sejam positivos, biópsia intestinal, que consiste na retirada de um pequeno fragmento do intestino para exame. Não é cirurgia, o exame feito através da boca, e o paciente não sente dor em sua realização.

Estamos realizando uma pesquisa de doença celíaca em paciente com problemas neurológicos de causa desconhecida visando verificar se ela é freqüente ou não melhorando assim o tratamento dessas crianças.

Solicitamos sua permissão para que seu (sua) filho (a) participe dessa pesquisa. Caso aceite ele (ela) deverá ser submetido aos exames acima referidos. Você poderá retirá-lo (a) do estudo em qualquer momento se desejar. Mesmo assim ele (ela) receberá o mesmo tratamento que é oferecido a toda criança com seu quadro clínico. Não haverá remuneração pela participação no estudo e nem despesas, sendo os exames gratuitos.

Em caso de dúvidas o senhor (a) poderá contatar o Dr. Luiz Roberto de Oliveira pelos telefones: 3482-4339 ou 3248-9536 (4º andar do Hospital Bias Fortes).

Consentimento

Declaro que fui devidamente informado sobre esse estudo e dos exames que serão realizados, tendo plena compreensão do que me foi transmitido e que aceito que meu filho (a) participe da investigação.

Belo Horizonte, de _____ de 200

Paciente:

Assinatura do responsável:

Assinatura do paciente:

Médico:

Anexo A – Parecer ético

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP**Parecer nº. ETIC 355/04****Interessado: Prof. Francisco José Pena
Faculdade de Medicina - UFMG****DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 16 de fevereiro de 2005, após cumprimento das solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado « **Doença celíaca em desordens neurológicas da criança e do adolescente** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG