BOLETIM CIENTÍFICO DE PEDIATRIA
2238-0450/13/02-03/83
Copyright © by Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul

Doença celíaca e alterações hepáticas: uma revisão

Celiac disease and liver disorders: a review

Marília Dornelles Bastos[1], Themis Reverbel da Silveira[2]

RESUMO

As alterações hepáticas são algumas das manifestações extraintestinais que podem ocorrer na doença celíaca (DC). Pode haver uma base imunológica ou estar relacionada com o aumento da permeabilidade intestinal. Há evidências de que o reconhecimento precoce e o tratamento da DC nas crianças e adolescentes com hepatopatias podem melhorar a função do fígado e prevenir complicações futuras. Por outro lado, a pesquisa das enzimas hepáticas em pacientes portadores de DC pode levar ao diagnóstico precoce de hepatopatias com seu consequente tratamento adequado. As principais alterações hepáticas relacionadas com a DC se dividem em lesão hepática criptogênica, doença hepatobiliar autoimune, e outras, como hepatites virais, doenças hepática gordurosa não alcoólica, hemocromatose e doença de Wilson. Dessa forma, a pesquisa de hepatopatias em pacientes portadores de DC e vice-versa é uma recomendação atual.

Descritores: Doença celíaca, hepatopatias, transaminases, transglutaminases.

ABSTRACT

Hepatic changes are some of the extraintestinal manifestations that may occur in celiac disease (CD). It may have an immunological basis, or be related to increased intestinal permeability. There is evidence that early recognition and treatment of CD in children and adolescents with liver disease may improve liver function and prevent future complications. On the other hand, the research of liver enzymes in patients with CD can lead to early diagnosis of liver disease with its consequent treatment. The main hepatic changes related to DC are divided in cryptogenic liver injury, hepatobiliary autoimmune disease and other diseases such as: viral hepatitis, nonalcoholic fatty liver disease, hemochromatosis and Wilson's disease. Thus, the research of liver disease in patients with DC and vice versa is a current recommendation.

Keywords: Celiac disease, liver diseases, transaminases, transglutaminases.

1. Gastroenterologista e Endoscopista pediátrica. Mestre em Pediatria pela UFRGS. Professora do curso de Medicina UNISC.
2. Doutora em Genética e Biologia Molecular pela UFRGS. Professora dos Programas de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente e de Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Diretora Médica do Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre, RS.

Como citar este artigo: Bastos MD, da Silveira TR. Doença celíaca e alterações hepáticas: uma revisão. Bol Cient Pediatr. 2013;02(3):83-8.
Artigo submetido em 07.11.13, aceito em 22.01.14.

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia crônica e permanente provocada por intolerância às proteínas do glúten do trigo, centeio, cevada em sujeitos geneticamente predispostos. A ingestão desses cereais por pacientes celíacos ocasiona inflamação intestinal, atrofia nas vilosidades, hiperplasia de criptas, com diferentes tipos de sintomas e condições que afetam diversos órgãos. Devido aos sintomas extraintestinais e às formas silenciosas, a doença frequentemente não é diagnosticada e pode acarretar graves complicações[1,2].

A base imunológica da doença celíaca resulta de um desequilíbrio do sistema imune inato e adaptativo. Nessas condições, a gliadina (principal componente tóxico do glúten) atravessa o epitélio intestinal ativando o sistema imune adaptativo, resultando em aumento da permeabilidade intestinal. A partir da dieta com glúten, os peptídeos atravessam a lâmina própria, onde podem ser deamidados pela enzima transglutaminase tecidual (TTG). Tais peptídeos são apresentados pelas moléculas HLA classe II que promovem a ativação das células efetoras da inflamação tecidual vista na DC: linfócitos CD4 T helper[3]. A patogênese dessa doença está demonstrada na Figura 1.

A região do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), especificamente os genes HLA de classe II, representa o principal fator genético de risco para desenvolvimento de DC. Esses genes correspondem a aproximadamente 35% da herdabilidade genética, sendo que 95% dos pacientes celíacos expressam o heterodímero HLA-DQ2 e os 5% restantes expressam o HLA-DQ8[4-6]. Segundo Megiorni e colaboradores[7], a associação entre essas moléculas e o desenvolvimento de DC é explicada pela alta afinidade de ligação que elas possuem pelos peptídeos derivados da gliadina, existentes no glúten. A ocorrência dessa ligação resulta em uma resposta imune que leva à geração de anticorpos específicos e à secreção de citocinas inflamatórias, fator de necrose tumoral e interferon, os quais ocasionam as manifestações clínicas da doença[8].

Diversas classificações têm sido usadas, principalmente com a distinção entre doença celíaca clássica, atípica, assintomática, latente e potencial. Porém, atualmente, os sintomas atípicos têm sido considerados mais frequentes que os sintomas clássicos e, por tal motivo, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) recomenda a utilização da seguinte nomenclatura em casos de DC[9]:

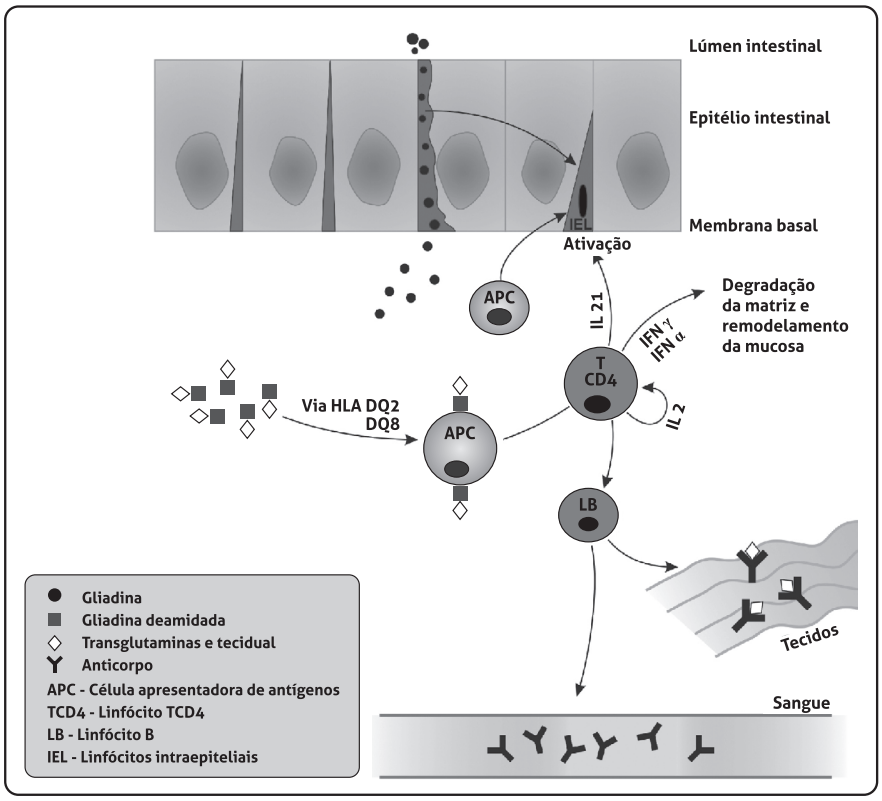

Figura 1 - Patogênese da doença celíaca
Adaptado de Schuppan et al.[2].

Sinais e sintomas gastrointestinais: diarreia crônica, constipação, distensão abdominal, vômitos, anorexia, dor abdominal e irregularidade de hábito intestinal.

Sinais e sintomas extraintestinais: anemia, neuropatia, diminuição da densidade óssea, perda de peso, baixa estatura, irritabilidade, aumento de enzimas hepáticas e fadiga crônica.

Doença celíaca silenciosa: presença de anticorpos específicos. HLA e biópsia intestinal compatível com doença celíaca, porém sem sinais e sintomas suficientes para provocar uma suspeita clínica.

Doença celíaca latente: presença de HLA compatível, sem enteropatia, mas que apresentará enteropatia em outro momento de sua vida. Poderá ou não ter sintomas e/ou anticorpos específicos positivos.

Doença celíaca potencial: presença de anticorpos específicos e HLA compatível, mas sem anormalidades histológicas na biópsia duodenal. O paciente pode ou não apresentar sinais e sintomas, assim como desenvolver enteropatia posteriormente.

A associação entre DC e manifestações hepáticas foi relatada pela primeira vez em 1977. Hagander e colaboradores realizaram um estudo com 74 pacientes adultos com diagnóstico de DC, dos quais 16% apresentavam evidência histológica de lesão hepática, e 39% com elevação de aminotransferases[10]. Os autores sugeriram que a origem de tais alterações fosse causada tanto por reações autoimunes como pelo dano da mucosa intestinal.

A patogênese de lesão hepática na DC ainda necessita de estudos. A hipótese mais aceita é baseada na permeabilidade intestinal que favorece a absorção de toxinas, antígenos e substâncias inflamatórias via circulação portal[11]. Outros mecanismos citados são: má absorção ou desnutrição crônica; sobrecrescimento bacteriano intestinal; inflamação crônica intestinal; predisposição genética[12]. Em uma revisão realizada no período de 1977 a 2010, os autores também atribuíram o mecanismo de tal relação a fatores de permeabiidade intestinal[13]. No entanto, em doenças como *sprue* tropical, onde também ocorre aumento da permeabilidade intestinal, foi observada elevação de enzimas hepáticas.

Volta e colaboradores alertam que o reconhecimento precoce e o tratamento da DC em pacientes com comprometimento hepático podem melhorar a função hepática e previnir complicações[12]. Uma prevalência de 17,5% de elevação de aminotransferases foi observada em 245 pacientes entre 15 a 80 anos com DC[11].

Na população pediátrica, a relação entre anormalidades hepáticas e DC também é observada. Newton e Singer incluem a elevação de aminotransferases como uma das indicações clínicas de se realizar triagem para DC em crianças e adolescentes (Tabela 1)[14]. Vajro e colaboradores realizaram uma meta-análise para avaliar a prevalência de DC em crianças com lesão hepática criptogênica e vice-versa[15]. Encontraram uma prevalência de 12% de DC confirmada por biópsia em um estudo com pacientes com lesão hepática criptogênica e quatro estudos demonstraram prevalência de elevação de enzimas hepáticas em 26 a 40% das crianças portadoras de DC.

De acordo com a Tabela 2, a caracterização das doenças hepáticas relacionadas com DC pode ser dividida em três grupos: criptogênicas, autoimunes e outras.

Lesão hepática criptogênica: é conhecida como "hepatite induzida pelo glúten" ou "hepatite celíaca" e é caracterizada por inflamação periportal, hiperplasia de células de Kupffer, infiltrado mononuclear na ausência de achados clínicos de doença hepática crônica, ausência de hipergamaglobulinemia e ou autoanticorpos. Essa forma é reversível se o paciente realizar dieta isenta de glúten, observando-se uma normalização das enzimas hepáticas em 6 a 12 meses[13,17].

Doença hepatobiliar autoimune: a relação entre cirrose biliar primária (CBP) e DC tem sido relatada na literatura desde 1978, sendo recomendada a realização de triagem sorológica para DC. Sugere-se a presença de mecanismos autoimunes que agridem o epitélio biliar e o intestino delgado. A resposta à dieta isenta de glúten é variável, tendo sido observada a persistência dos títulos de anticorpo antimiticôndria mesmo nos pacientes que realizam dieta isenta de glúten[13]. Casella e colaboradores, em um estudo abordando as causas de função hepática alterada em pacientes com DC, encontrou 43 pacientes com alterações hepáticas e entre eles havia dois pacientes com CBP confirmada por biópsia hepática[11]. Tais pacientes estavam no grupo que não respondeu à dieta isenta de glúten. Outro fator importante em relação a essa doença é o fato de haver casos descritos de falsos positivos na triagem sorológica para DC devido à reação cruzada com os antígenos mitocondriais e à anti-transglutaminase tecidual (anti tTG).

A associação entre colangite esclerosante primária (CEP) e DC não está bem esclarecida devido ao pequeno número de pacientes avaliados até o momento. Parece haver associação com os fenômenos imunológicos específicos de cada doença.

Três estudos descritos em uma meta-análise que envolveu 206 pacientes pediátricos com hipertransaminasemia criptogênica e HAI, a prevalência de DC foi de 3,6 a 12,5%. Os autores concluem que a pronta investigação de DC em pacientes com HAI pode proporcionar um tratamento dietético precoce prevenindo ou atenuando complicações da DC. Da mesma forma, a detecção de estigmas de HAI em pacientes com DC poderá antecipar um tratamento imunossupressor, prevenindo, assim, a piora da lesão hepática[15]. Os estudos realizados em adultos

Tabela 1 - Achados clínicos de doença celíaca pediátrica e indicações para triagem

Manifestações gastrointestinais	Manifestações extraintestinais	Condições associadas	Síndromes genéticas associadas
Dor abdominal recorrente	Estomatite aftosa	Diabetes tipo 1	Síndrome de Down
Diarreia crônica ou recorrente	Hipoplasia do esmalte dentário	Doenças autoimunes da tireoide	Síndrome de Turner
Constipação	Dermatite herpetiforme	Hepatite autoimune	Síndrome de Williams
Vômitos	Baixa estatura/baixo peso	História familiar de DC	Deficiência seletiva de IGA
Anorexia	Puberdade retardada		
Perda de peso	Redução da densidade mineral óssea/osteoporose		
Déficit de crescimento	Anemia Elevação de aminotransferases		

Adaptado de Newton & Singer[14].

Tabela 2 - Caracterização das doenças hepáticas relacionadas à doença celíaca

1 - Lesão hepática criptogênica	Hepatite induzida pelo glúten: Forma leve Forma severa
2 - Doença hepatobiliar autoimune	Cirrose biliar primária (CBP) Colangite esclerosante primária (CEP) Hepatite autoimune (HAI) Colangite autoimune
3 - Outras doenças hepáticas	Hepatite viral Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) Hemocromatose Doença de Wilson

Adaptado de Zali et al. 2011[13].

foram revisados em uma meta-análise que encontrou uma prevalência de DC em 2 a 4% dos pacientes com HAI, recomendando a triagem para DC nesses pacientes[17].

Outras doenças hepáticas: relatamos inicialmente algumas considerações especiais sobre as hepatites virais. No caso da hepatite B, a maior preocupação encontra-se na resposta vacinal inadequada. Várias hipóteses existem para explicar tal fenômeno, mas a predisposição genética é a principal. Pacientes com haplótipos específicos de HLA (HLA B8,DR e DQ2) respondem mal à vacina, mesmo sem ter manifestações clínicas da doença[19]. Em estudo realizado na China, os autores identificaram polimorfismos específicos entre indivíduos não respondedores à vacina da hepatite B e sugerem mais estudos para otimizar as estratégias de vacinação em populações específicas[20]. Na Tabela 3 estão as recomendações de Vitaliti e colaboradores em revisão recente.

Apesar de não haver uma explicação clara para a relação entre a hepatite C e a doença celíaca, é observada uma maior prevalência de DC em pacientes portadores de hepatite C, quando comparado com a população em geral[16]. A lesão hepática causada pelo vírus C pode estar relacionada com a perda de tolerância aos próprios antígenos, desencadeando reações autoimunes como também acontece nos casos de crioglobulinemia, líquen plano, glomerulonefrite membranoproliferativa, porfiria e tireoidite[21,22]. No Brasil se pesquisou autoanticorpos em indivíduos com hepatite C crônica e se identificou 5,8% de anticorpo antiendomísio positivo, mas não se encontrou nenhum caso de transglutaminase positiva, concluindo-se que essa associação entre DC e hepatite C crônica ainda permanece pouco definida[23]. Porém, a relação melhor estabelecida até o momento está com o tratamento da hepatite C, pelo qual pessoas com predisposição genética (HLA DQ2 e DQ8), diante de um estímulo imunológico proporcionado pelo Interferon gama e Ribavirin, desenvolvem sintomas de DC[24]. Zali e colaboradores recomendam que a DC deva ser pensada antes de se iniciar o tratamento da hepatite C com Interferon e Ribavirina[13]. Lembram também que a ocorrência de diarreia, após o início do tratamento com as referidas drogas, pode estar relacionada com a DC até então silenciosa.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada uma das formas mais frequentes de doença crônica do fígado tanto em crianças como em adultos. Seu espectro histológico varia desde o acúmulo exclusivo de gordura nos hepatócitos sem outro fenômeno associado (esteatose hepática simples) até presença de lesões necroinflamatórias associadas ou não à fibrose (esteato-hepatite não alcoólica) (EHNA)[25]. A associação dessa condição com DC anda não está bem estabelecida, apesar de diversos estudos relatarem DHGNA em portadores de DC. Sugere-se que possa haver coincidência, uma vez que a presença de fígado gorduroso afeta 10 a 24% da população em geral[16,11]. Para esclarecer melhor essa associação, Kälsch e colaboradores realizaram um estudo com pacientes portadores de DC e pacientes portadores de EHNA, sugerindo que a patogênese comum entre essas doenças seja o "stress" presente em ambas, avaliado a partir de marcadores específicos: complexo maior de histocompatibilidade A e B, marcadores de apoptose e adiponectina[26].

A hemocromatose é uma doença genética autossômica recessiva associada a mutações do gene HFE, localizado no braço curto do cromossoma 6, que codifica a proteína que interage com receptor da transferrina na absorção intestinal do ferro[27]. Paradoxalmente, a DC é associada à anemia por deficiência de ferro. Porém, existem estudos que relatam uma associação entre essas doenças, identificando as mutações descritas na hemocromatose, como sendo mais frequentes entre pacientes celíacos. Além disso, a ocorrência de sobrecarga de ferro após o tratamento da DC em portadores de

Tabela 3 - Recomendações de vacinação contra hepatite B em portadores de doença celíaca[19]

– Todo paciente com DC deve ser revacinado para atingir a meta de proteção universal
– A revacinação deve ocorrer após um ano de dieta isenta de glúten
– A via de administração mais indicada para a dose de reforço é a intradérmica, por apresentar resposta imune satisfatória com menor dose da vacina
– Revacinar a cada 10 anos todo paciente celíaco, independentemente de seu estado imunológico

Adaptado de Vitaliti G et al.[19].

mutações do gene HFE suportaria essa relação. Na revisão apresentada por Zali e colaboradores, os autores também identificaram estudos com maior frequência de mutações do gene HFE em portadores de DC, mas não demonstraram uma correlação clínica que suportasse essa relação[13].

A doença de Wilson também tem origem genética autossômica recessiva que afeta o gene ATP7B no cromossomo 13, interferindo na excreção biliar do cobre. Os pacientes portadores dessa doença apresentam acúmulo progressivo de cobre no fígado, no soro e em outros tecidos, causando hepatomegalia, hemólise, icterícia, insuficiência hepática, lesão cerebral, lesão renal e alterações oculares típicas, conhecidas como anéis de Keischer-Fleicher[28]. Não se identificam muitos estudos estabelecendo a relação entre a doença de Wilson e DC, mas existem trabalhos que descrevem alterações no metabolismo e na excreção urinária de cobre[29]. Drastich e colaboradores encontraram uma incidência surprendentemente maior de DC em portadores de doença de Wilson (9,7%), instigando mais estudos para comprovar essa associação[30].

Em conclusão, o espectro de alterações hepáticas que podem estar associadas com a DC não deve ser desprezado, assim como a relação da intolerância ao glúten como uma explicação na fisiopatologia de algumas doenças hepáticas. Dessa forma, a avaliação de enzimas hepáticas em pacientes com DC, assim como a triagem sorológica para tal doença em pacientes hepatopatas, é perfeitamente justificável.

Referências

1. Diniz-Santos DE, Machado A, Silva L. Doença celíaca. In: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT, eds. Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria. São Paulo: Manole; 2012. p. 359-403.
2. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology. 2009;137(6):1912-33.
3. Rubio-Tapia A, Murray J. Celiac disease. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(2):116-22.
4. Ghawil M, Miotti V, Tonutti E, Tenore A, Hadeed I, Sindici C, et al. HLA-DQ types of celiac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24(1):59-63.
5. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GAR, Bruinenberg M, Romanos J, et al. Novel celiac disease genetic determinants related to the immune response. Nat Genet. 2008;40(4):395-402.
6. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. Hla types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the european genetics cluster on celiac disease. Human Immunol. 2003;64(4):469-77.
7. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. Human Immunol. 2009;70(1):55-9.
8. Bodd M, Ráki M, Tollefsen S, Fallang LE, Bergseng E, Lundin KE, et al. HLA-DQ2-restricted gluten-reactive T cells produce IL-21 but not IL-17 or IL-22. Mucosal Immunol. 2010;3(6):594-601.
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease in Children and Adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(1):136-60.
10. Hagander B, Berg N, Brandt L, Norden A. Hepatic injury in adult coeliac disease. Lancet. 1977;2(8032):270-2.
11. Casella G, Antonelli E, Bella C. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. Liver Int. 2013;33:1128-31.
12. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2009;36(1):62-70.
13. Zali MR, Rostami Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. Hepat Mon. 2011;11(5):333-41.
14. Newton KP, Singer SA. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. Semin Immunopathol. 2012;34(4):479-96.
15. Vajro P, Paolella G. Pediatric Celiac Disease, Cryptogenic Hypertransaminasemia, and Autoimmune Hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56:663-7.
16. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. Hepatology (Baltimore, Md.). 2007;46(5):1650-8.
17. Maggiore G, Caprai S. The liver in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:117-9.
18. Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, Zamani F, Khalilipour E, Khatibian M, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. Dig Liver Dis. 2010;42(9):620-3.
19. Vitaliti G, Praticò A, Cimino C, Dio G Di. Hepatitis B vaccine in celiac disease: Yesterday, today and tomorrow. World J Gastroenterol. 2013;19(6):838-45.
20. Chen J, Liang Z, Lu F, Fang X, Liu S, Zeng Y, et al. Toll-like receptors and cytokines/cytokine receptors polymorphisms associate with non-response to hepatitis B vaccine. Vaccine. 2011;29(4):706-11.
21. Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. J Clin Invest. 2009;119(7):1745-54.
22. Jadali Z. Autoimmune thyroid disorders in hepatitis C virus infection: Effect of interferon therapy. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(1):69-75.
23. Marconcini M, Fayad L. Autoantibody profile in individuals with chronic hepatitis C. Rev Soc Bras Med Trop. 2013;46(2):147-53.
24. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. J Clin Invest. 2007;117(1):41-9.
25. Marques CFR, Silva LR. Doença hepática gordurosa não alcoólica. In: Carvalho E, Silva L, Ferreira C, eds. Hepatologia em Pediatria. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2012. p. 197-218.
26. Kälsch J, Bechmann LP, Manka P, Kahraman A, Schlattjan M, Marth T, et al. Non-alcoholic steatohepatitis occurs in celiac disease and is associated with cellular stress. Z Gastroenterol. 2013;51(1):26-31.
27. Brandão MAB, Hessel G, Tommaso AMA. Hemocromatose hepática. In: Silva LR, Ferreira CT, de Carvalo E, eds. Hepatologia em Pediatria. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2012. p. 443-9.
28. Vega PJ, Llanillo LH. Doença de Wilson. In: Silva LR, Ferreira CT, de Carvalo E, eds. Hepatologia em Pediatria. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2012. p. 420-41.
29. Ince AT, Kayadibi H, Soylu A, Ovunç O, Gültepe M, Toros AB, et al. Serum copper, ceruloplasmin and 24-h urine copper evaluations in celiac patients. Dig Dis Sci. 2008;53(6):1564-72.
30. Drastich P, Honsová E, Lodererová A, Jarešová M, Pekáriková A, Hoffmanová I, et al. Celiac disease markers in patients with liver diseases: a single center large scale screening study. World J Gastroenterol. 2012;18(43):6255-62.

Correspondência:
Marília Dornelles Bastos
e-mail: mdbastos@unisc.br