



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CHANTAL RODRIGUES CORTESÃO

***Doença celíaca e comorbidades - uma perspectiva
fisiopatológica***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR RUI VASCO QUINTAIS GRADIZ
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

ABRIL/2018



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Doença celíaca e comorbidades - uma perspectiva fisiopatológica

CHANTAL RODRIGUES CORTESÃO¹

PROFESSOR DOUTOR RUI VASCO QUINTAIS GRADIZ²

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO³

^{1,2,3} Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹ rcchantal@gmail.com

² rgradiz@fmed.uc.pt

³ apinto@uc.pt

ABRIL/2018

Errata

Página	Linha	Onde se lê	Leia-se
4	9	DC	doença celíaca
7	22	IgA	imunoglobulina A (IgA))
8	5	alterações histológicas e sintomatologia	sintomatologia ou de alterações histológicas e sintomatologia, respetivamente
15	11	HLA-DQB1*03	HLA-DQA1*03
16	21	encontra-se na mucosa intestinal de doentes com DC mas não nos controlos, induzindo a síntese de interferão γ (INF γ)	condiciona uma menor expressão desta proteína na mucosa intestinal de doentes com DC comparativamente a controlos
21	9	também sobreexpressos	também sobreexpresso
22	Figura 1	Diferenciação de linfócitos T em plasmócitos	Diferenciação de linfócitos B em plasmócitos
23	15	a expressão do ligando NKG2D e das moléculas MICA	a expressão de moléculas MICA
24	2	o que tem	que têm
24	13	esta são produzidas	esta interleucina é produzida
27	16	marcador de mal-absorção	marcador de absorção
49	4	como PTPN22, CTLA4, RGS1, SH2B3, TLA4 e a região IL-21	como PTN22, CTLA4, RGS1, SH2B3 e a região IL-21
51	1	reativos a autoanticorpos da DM1	autoreativos
56	4	CLEC16A	lecitina 16 A do tipo C (CLEC16A)
59	12	o gene TNFRSF13B/TAC1	o gene do membro da superfamília TNF 13B (TNFRSF13B/TACI)
59	13	embora se tenha estabelecido relação causal	embora não se tenha estabelecido relação causal

63	8	haplótipos de HLA de classe I, alelos segregados com estes por fenómenos de desequilíbrio de ligação	haplótipos de HLA de classe I e II segregados com estes por fenómenos de desequilíbrio de ligação
64	1	causa de deficiência de vários micronutrientes intestinal, causa de deficiência de micronutrientes, que têm sido implicados na fisiopatologia de várias complicações e comorbidades da DC, contribuindo também para o aumento da permeabilidade intestinal que pode facilitar a translocação	causa de deficiência de vários micronutrientes intestinais, os quais têm sido implicados na fisiopatologia de várias complicações e comorbidades da DC, ao contribuírem para o aumento da permeabilidade intestinal, facilitando dessa forma a translocação
64	7	ausência de associação da DC com esclerose múltipla	ausência de associação da DC com artrite reumatóide, esclerose múltipla

Sumário

Resumo	3
Palavras chave	4
Abstract	5
Keywords.....	6
Introdução.....	7
Materiais e Métodos	10
Resultados	11
1. A doença celíaca.....	11
1.1. Generalidades.....	11
1.2. Fisiopatologia.....	13
1.2.1. O papel do glúten na DC	13
1.2.2. Fatores genéticos envolvidos na fisiopatologia da DC.....	15
1.2.3. Fatores ambientais envolvidos na fisiopatologia da DC	18
1.2.4. Mecanismos imunitários envolvidos na fisiopatologia da DC	19
1.2.5. O papel das citocinas na fisiopatogênese da DC	22
1.2.6. Alterações histopatológicas da mucosa intestinal	24
1.3. A DC refratária	26
2. Complicações e comorbidades da doença celíaca.....	26
2.1. Complicações	27
2.1.1. Anemia	27
2.1.2. Osteopenia, osteoporose e baixa estatura	28
2.1.3. Complicações obstétricas e infertilidade.....	30
2.1.4. Distúrbios cardiovasculares e da circulação.....	33
2.1.5. Complicações dermatológicas.....	36
2.1.6. Estomatite aftosa recorrente	38
2.1.7. Complicações neurológicas.....	39
2.1.8. Psicopatologia	42
2.1.9. Neoplasias	43
2.1.10. Lesão hepática	45
2.1.11. Doença renal.....	47

2.2. Comorbidades	48
2.2.1. Diabetes <i>mellitus</i>	48
2.2.2. Doença tiroideia	53
2.2.3. Doenças hepáticas autoimunes.....	54
2.2.4. Comorbidades reumatológicas	55
2.2.5. Deficiência de IgA	59
2.2.6. Síndrome do cólon irritável.....	59
2.2.7. Rosácea.....	60
2.2.8. Neuromielite óptica	61
2.2.9. Esclerose lateral amiotrófica	62
2.2.10. Esquizofrenia.....	62
Discussão e Conclusões	63
Agradecimentos	67
Bibliografia	68

Resumo

A doença celíaca é a enteropatia autoimune mais comum a nível mundial e assenta fisiopatologicamente na interação de fatores genéticos e ambientais, com envolvimento das imunidades adaptativa e inata. A sua apresentação clínica é variável e multissistémica, sendo o diagnóstico no adulto feito maioritariamente no contexto de complicações ou comorbidades.

O objetivo deste estudo é o de realizar uma revisão da literatura com vista a sistematizar o conhecimento atual das vias fisiopatológicas em comum entre a doença celíaca e as suas principais comorbidades e complicações.

Para esse efeito efetuámos uma pesquisa na base de dados *PubMed* dos artigos publicados nos últimos cinco anos, usando o filtro “estudos em humanos”, em Inglês ou Português, com os termos *MeSH* “*Celiac disease*” e “*comorbidity*”. Foi ainda efetuada uma pesquisa com o filtro adicional de meta-análises e os termos *MeSH* “*Celiac disease*” e “*complications*”.

Com base nos artigos obtidos foi estudada a sua patogenia (fatores ambientais, genéticos e imunes), fisiopatologia e manifestações clínicas, no contexto das suas principais comorbidades, como diabetes *mellitus*, síndrome do cólon irritável, deficiência de imunoglobulina A, doença tiroideia, rosácea, neuromielite óptica, esclerose lateral amiotrófica, esquizofrenia, lúpus eritematoso sistémico, artrite juvenil idiopática e doenças hepáticas autoimunes, bem como das suas complicações, nomeadamente anemia, osteopenia, osteoporose e baixa estatura, complicações obstétricas e infertilidade, distúrbios cardiovasculares e da circulação, dermatite herpetiforme e outras manifestações cutâneas, estomatite aftosa recorrente, ataxia, neuropatia periférica, epilepsia, psicopatologia, neoplasias, lesão hepática e doença renal.

Do nosso estudo ressalta a partilha de fatores patogénicos e vias fisiopatológicas pela doença celíaca e suas principais comorbidades e complicações, nomeadamente fatores genéticos, inflamação, componente autoimune, alteração da permeabilidade intestinal e disbiose.

Do estudo ressalta a necessidade de mais estudos epidemiológicos e fisiopatológicos que se debrucem sobre a associação de doença celíaca com as suas complicações e comorbidades, uma vez que a melhor compreensão da relação que partilham, a sua história natural e fisiopatologia podem influenciar positivamente o seguimento e tratamento de doentes com DC.

Palavras chave: Doença celíaca, comorbidade, complicações, patofisiologia, predisposição genética para doença, autoimunidade, inflamação, disbiose.

Abstract

Celiac disease is the most common autoimmune enteropathy in the world. Its pathophysiology is based in the interaction of genetic and environmental factors, involving both the adaptive and innate immune responses. Celiac disease's clinical presentation is variable and multisystemic, and the diagnosis in adults is mostly done because of complications or comorbidities.

This study's objective is to review the existing literature to systematize the present knowledge on the pathophysiologic pathways shared by celiac disease and respective comorbidities and complications.

To do that, we conducted a research of the data base PubMed of articles published in the last five years, using the filter "studies in humans" and the MeSH terms "Celiac disease" and "comorbidity", in the English or Portuguese languages. A research with the additional filter of meta-analyses and the terms "Celiac disease" and "complications" was also conducted.

Based on the obtained articles, we studied its pathogenesis (environmental, genetic and immune factors), pathophysiology and clinical manifestations, in the context of the main comorbidities of celiac disease, such as diabetes *mellitus*, irritable colon syndrome, immunoglobulin A deficiency, thyroid disease, rosacea, *neuromyelitis optica*, amyotrophic lateral sclerosis, schizophrenia, systemic lupus erythematosus, juvenile idiopathic arthritis and autoimmune hepatic diseases, as well as complications of celiac disease, namely anemia, osteopenia, osteoporosis and short stature, obstetric complications and infertility, cardiovascular and circulation disorders, *dermatitis herpetiformis* and other cutaneous manifestations, recurrent aphthous stomatitis, ataxia, peripheral neuropathy, epilepsy, psychopathology, neoplasia, hepatic lesion and renal disease.

From our study can be understood that there is a sharing of the main pathogenic factors and pathophysiologic pathways between celiac disease and its main comorbidities and complications, namely genetic factors, inflammation, autoimmune component, altered intestinal permeability and dysbiosis.

From the present study becomes apparent a need for more epidemiological and pathophysiological studies dedicated to the association of celiac disease and its complications and comorbidities, since the better understanding of the relation these share, their natural history and physiopathology can positively influence the management and treatment of patients with celiac disease.

Keywords: Celiac Disease, comorbidity, complications, physiopathology, genetic predisposition to disease, autoimmunity, inflammation, malnutrition, dysbiosis.

Introdução

A doença celíaca (DC) é uma doença crónica autoimune que surge em indivíduos geneticamente predispostos. Trata-se da enteropatia autoimune mais comum a nível mundial, com uma prevalência estimada de 1% na população ocidental,¹ verificando-se nas últimas décadas uma tendência para o aumento da sua prevalência,² bem como da incidência, variando essa tendência com a faixa etária e com a geografia.³

A DC é classicamente caracterizada pela inflamação da mucosa intestinal, induzida pelo consumo de glúten, em indivíduos geneticamente suscetíveis, com envolvimento da imunidade adaptativa e inata.⁴ Pode surgir em qualquer idade, mas verifica-se que a idade média de diagnóstico é de cinco anos e que a grande maioria dos casos é diagnosticada antes dos dez anos.⁵ Tem habitualmente uma apresentação clínica muito variável, multissistémica.⁶

Tem-se verificado um declínio da apresentação típica em crianças (i.e. diarreia com mal-absorção),⁷ e na população adulta, o diagnóstico é feito, maioritariamente por suspeita, aquando do aparecimento de complicações como osteoporose ou anemia ferropénica, por testes de rastreio em indivíduos assintomáticos de populações de risco (familiares em 1º e 2º grau de doentes com DC ou com as comorbidades habituais desta doença) ou, acidentalmente, em endoscopias com biópsia duodenal realizadas por outros motivos,⁶ maioritariamente no contexto de doença do refluxo gatro-esofágico.⁸

O diagnóstico precisa, na maioria dos casos, de um elevado nível de suspeição clínica⁷ e assenta em exames serológicos e histológicos, bem como na resposta à dieta sem glúten (DSG). Podemos encontrar três situações clínicas de doença celíaca: DC ativa, caracterizada pela presença de alterações serológicas (exceto nos doentes com deficiência de IgA), histológicas e sintomas; DC silenciosa, caracterizada por assintomatologia apesar da presença de alterações serológicas e histológicas típicas, associando-se a risco de manifestações tardias;

DC latente ou potencial, caracterizada por alterações serológicas na ausência de alterações histológicas e sintomatologia. As alterações serológicas e histológicas têm tendência a persistir na ausência de tratamento. No entanto, um doente com DC ativa ou silenciosa pode evoluir para DC latente com adesão a DSG. Por outro lado, os doentes com DC silenciosa ou latente podem desenvolver alterações histológicas e sintomatologia.³

A adesão vitalícia e rigorosa a DSG é a terapêutica preconizada, resultando na melhoria sintomática e normalização serológica na maioria dos doentes, evitando muitas complicações, embora a normalização histológica possa nunca ocorrer ou dar-se após vários anos.⁹ Cerca de 3% dos doentes apresenta DC refratária, isto é, DC confirmada por biópsia duodenal que não responde após seis meses de DSG.¹⁰

No caso da DC, as complicações classicamente listadas, que são por definição condições que coexistem ou sucedem uma determinada doença, fazendo parte da sua história natural: anemia, alterações ósseas, complicações obstétricas, infertilidade, atraso pubertário, alterações cardiovasculares e coagulopatia, manifestações muco-cutâneas, manifestações neurológicas, *miastenia gravis*, psicopatologia, neoplasias, lesão hepática, artralgia, alterações analíticas, entre outros.^{3,6,7,11}

Comorbidades são doenças que coexistem ou se adicionam a uma doença em foco. Classicamente, considera-se que estabelecem relação de comorbilidade com DC as seguintes doenças: diabetes *melittus* tipo 1 (DM1), doença tiroideia, hepatite autoimune (HA), colangite autoimune, cirrose biliar primária (CBP), colangite esclerosante primária (CEP),¹¹ artrite juvenil idiopática (AJI)¹² e lúpus eritmatoso sistémico (LES),¹³ deficiência de imunoglobulina A (IgA),¹¹ síndrome do cólon irritável,⁹ rosácea,¹⁴ neuromielite ótica (NO),¹⁵ esclerose lateral amiotrófica,¹⁶ esquizofrenia,¹⁷ síndrome de *Sjögren*, doença de *Addison*, doenças

hemocitopénicas autoimunes, síndrome de *Down*, defeitos cardíacos congénitos,¹¹ entre outras.

O estudo da fisiopatologia da DC, suas complicações e comorbidades pode melhorar o entendimento da história natural destas, com conseqüente facilitação do seu diagnóstico e maior eficácia no seguimento destes doentes. Poderá também haver benefício no sentido da identificação de alvos terapêuticos com utilidade clínica.

Assim, o objetivo deste estudo foi o de realizar uma revisão da literatura com vista a identificar as principais comorbidades e complicações da doença celíaca bem como os mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Materiais e Métodos

Foi efetuada uma pesquisa na base de dados *PubMed* dos artigos publicados nos últimos cinco anos, em Inglês ou Português, até novembro de 2017, usando o filtro “estudos em humanos”, com os termos *MeSH* “Celiac disease” AND “comorbidity” obtendo-se oitenta e seis artigos. Com o filtro adicional de “meta-análises” e os termos *MeSH* “Celiac disease” AND “complications” foram obtidos mais catorze artigos, perfazendo um total de cem artigos, sendo um comum aos resultados das duas pesquisas. Destes noventa e nove artigos foram selecionados, após avaliação da sua disponibilidade e dos seus títulos e resumos, trinta e sete artigos com informação relevante sobre a doença celíaca, presença ou ausência de associação desta a outras doenças, complicações e comorbidades frequentemente descritas e sua fisiopatologia, bem como sessenta e um artigos referidos na bibliografia destes, pelas mesmas razões.

Resultados

1. A doença celíaca

1.1. Generalidades

A DC tem uma apresentação clínica muito variável e multissistémica. Pode surgir em qualquer idade, mas verifica-se que a idade média de diagnóstico é aos cinco anos e que a grande maioria dos casos é diagnosticada antes dos dez anos.⁵ O diagnóstico é geralmente feito no contexto de diarreia e mal-absorção em crianças mais jovens, de má progressão ponderal ou estatura baixa em crianças de qualquer idade, ou ainda de dor abdominal em crianças mais velhas.⁷ Tem-se, no entanto, verificado um declínio da apresentação típica (i.e. com diarreia e mal-absorção) e precoce que poderá estar relacionado com a proteção da amamentação materna e o atraso da introdução de glúten na alimentação na infância. Na idade adulta o diagnóstico é mais frequentemente feito no contexto de complicações, de seguida mencionadas, por testes de rastreio em adultos assintomáticos ou incidentalmente em exames endoscópicos com biópsia duodenal realizadas por outros motivos,⁶ maioritariamente no contexto de doença do refluxo esofágico.⁸

No caso da DC, as complicações classicamente listadas são, por exemplo: anemia, osteoporose, baixa estatura, complicações obstétricas, infertilidade, atraso pubertário, vasculite, cardiomiopatia dilatada, pericardite recorrente, coagulopatia, dermatite herpetiforme (DH), alopecia areata (AA), estomatite aftosa recorrente (EAR), ataxia, polineuropatia, epilepsia, *miastenia gravis*, psicopatologia, neoplasias, hipertransaminémia isolada, esteatose hepática, hepatite, colangite, artralgia, alterações analíticas (macroamilasemia, hipoproteinemia, hipoalbuminémia, velocidade de sedimentação (VS) aumentada), entre outros.^{3,6,7,11}

Parece haver duas a três vezes mais casos diagnosticados em mulheres, embora a prevalência de alterações serológicas seja semelhante em populações do sexo masculino e feminino. Esta disparidade verifica-se em jovens e adultos, não se verificando em crianças nem em idosos. Coloca-se a hipótese de que esta situação se deva à tendência a uma menor recorrência aos serviços de saúde por jovens do sexo masculino.¹⁸

O diagnóstico precisa, na maioria dos casos, de um elevado grau de suspeição clínica,⁷ devendo ser considerado em populações de risco (familiares em 1º e 2º grau de doentes com DC ou portadores das comorbidades frequentes nesta doença). Este assenta em exames serológicos e histológicos, bem como na resposta à DSG. Os achados necessários ao diagnóstico são: a nível histológico, hiperplasia das criptas, linfocitose intraepitelial e/ou destruição superficial do epitélio; presença no sangue de auto-anticorpos específicos da DC [anti-endomísio (EMA), anti-transglutaminase (antiTG) e/ou anti-gliadina] ou melhoria com DSG.⁹

Classicamente, considera-se que estabelecem relação de comorbidade com DC as seguintes doenças: DM1, tiroidite autoimune, HA, colangite autoimune, CBP, CEP,¹¹ AJI¹² e LES,¹³ deficiência de IgA,¹¹ síndrome do cólon irritável,⁹ rosácea,¹⁴ NO,¹⁵ esclerose lateral amiotrófica,¹⁶ esquizofrenia,¹⁷ síndrome de *Sjögren*, doença de *Addison*, doenças hemocitopénicas autoimunes, síndrome de *Down*, defeitos cardíacos congénitos,¹¹ entre outras.

Os testes serológicos podem também ser usados como rastreio para identificar os doentes em que é necessário realizar biópsia, ou no seguimento do doente após o diagnóstico.⁹ Por sua vez, em virtude do seu elevado valor preditivo negativo, a genotipagem do HLA pode ser usada para excluir DC em situações específicas, nomeadamente, discrepância entre achados serológicos e histológicos ou em situações de alta suspeita de DC em indivíduos já a realizar uma DSG.^{19,20}

Assim, podemos encontrar três situações:

- Doentes com DC ativa que apresentam alterações serológicas (com exceção dos doentes com deficiência de IgA concomitante) e histológicas e sintomas extra ou intrainestinais;
- Doentes com DC silenciosa que são assintomáticos mas apresentam alterações serológicas e histológicas típicas e têm risco de manifestações tardias;
- Doentes com DC latente ou potencial que apresentam alterações serológicas mas não histológicas nem sintomatologia.

As alterações serológicas e histológicas têm tendência a persistir na ausência de tratamento. No entanto, as alterações histológicas podem resolver com adesão a DSG, podendo um doente com DC ativa ou silenciosa evoluir para DC latente. Por outro lado, os doentes com DC silenciosa ou latente podem desenvolver sintomatologia ou alterações histológicas e sintomatologia, respetivamente.³

1.2. Fisiopatologia

A fisiopatologia da DC assenta na interação de fatores genéticos e ambientais, após contacto com o glúten, com envolvimento da imunidade adaptativa e inata.

1.2.1. O papel do glúten na DC

O glúten encontra-se em cereais como o trigo, centeio e cevada, entre outros. Trata-se de uma molécula complexa, cujos componentes proteicos *major* são os polímeros de glutenina e os monómeros de prolaminas (a prolamina do trigo é a gliadina). Estes contêm grandes quantidades de prolina e glutamina que protegem a molécula da proteólise a nível gastrointestinal.¹¹

A exposição ao glúten trata-se de um fator de risco *major* para DC. O risco é maior se for introduzido no primeiro ano de vida, em grandes quantidades, e se coincidente com a cessação da amamentação materna.²¹

A permeabilidade do epitélio intestinal está aumentada na DC, sendo a gliadina absorvida através de recetores celulares, mas também por via paracelular através das *tight-junctions*. Uma proposta do funcionamento desta via descreve a ligação da gliadina a recetores de quimiocinas CXCL3 (CXCR3) presentes na superfície apical dos enterócitos, o que ativaria vias intracelulares que, por intermédio de recetores zot (*zonula occludens toxin*)/zonulina, estimulariam a abertura das *tight-junctions*.¹¹ Outra forma de absorção da gliadina é por intermédio de imunoglobulinas A secretoras que se complexam com a gliadina no lúmen intestinal, sendo estes complexos reabsorvidos por retrotranscitose pelo recetor de transferrina CD71, sobreexpresso em doentes com DC ativa. (Fig.1)⁴

A gliadina incompletamente lisada gera peptídeos tóxicos: por exemplo, o peptídeo 57-68 (p57-68), um dos epitopos mais importantes para a estimulação de células T; o peptídeo 31-43 (p31-43), pelo contrário, ativa a resposta inata ao estimular a produção de interleucina 15 (IL-15) e de outras citocinas por células epiteliais, macrófagos e células dendríticas da lâmina própria;¹¹ o peptídeo 33-mer, que é considerado o mais imunogénico, por ser constituído por uma sobreposição de seis epitopos, ser resistente à degradação gástrica, pancreática e intestinal, podendo chegar ao jejuno-íleo intato, não necessitar de processamento pelas células apresentadoras de antígenos (APC) para ser apresentado a linfócitos T, ligando-se ao recetor DQ2 do antígeno leucocitário humano (HLA-DQ2) encontrado nestas APC, extracelularmente.²²

1.2.2. Fatores genéticos envolvidos na fisiopatologia da DC

Considera-se que certos alelos HLA-DQ da classe II do complexo principal de histocompatibilidade humana (MHC) são os que, individualmente, têm maior peso no risco de desenvolver DC, visto estarem presentes em virtualmente todos os doentes, independentemente da distribuição geográfica. Os genes HLA-DQ codificam os heterodímeros HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Os HLA-DQ2 estão presentes em 90-95% dos indivíduos com DC, sendo cada um constituído por uma cadeia β codificada por alelos HLA-DQB1*0201 ou *0202 e por uma cadeia α codificada por alelos HLA-DQA1*05. Os heterodímeros HLA-DQ8 estão presentes nos restantes 5 a 10% dos indivíduos com DC, sendo cada um constituído por uma cadeia β codificada por alelos HLA-DQB1*0302 e por uma cadeia α codificada por alelos HLA-DQA1*03.²³ A frequência de cada um dos alelos varia geograficamente.¹¹ Estes genes codificam moléculas de HLA expressas em APC que apresentam epitopos a linfócitos T, sendo que HLA-DQ2 e DQ-8 têm especial afinidade por epitopos de glúten.²³

Se tivermos em conta que os haplótipos mencionados são relativamente comuns na população geral (30-40% da população europeia),⁹ concluímos que estes são fatores necessários mas não suficientes ao desenvolvimento de DC.²³ Outra característica que apoia esta conclusão é a aparente dependência da “dose genética”, uma vez que a prevalência de DC nos indivíduos com duas cópias do haplótipo é superior à da população com apenas um.²⁴ Isto sugere que fatores ambientais ou outros genes (de HLA classe I ou não HLA) podem ser fatores importantes para o surgimento da DC.^{11,24} Estima-se que os alelos HLA-DQ2 e DQ8 condicionem um risco de 35% de desenvolver DC.²⁵

Pelo menos quatro componentes funcionais, relacionadas com mutações várias de *loci* não HLA, aspeto que iremos aprofundar de seguida, condicionam também a suscetibilidade a DC e a doenças associadas a esta, particularmente doenças autoimunes: a polaridade, estrutura

e adesão das células epiteliais; o músculo liso intestinal, essencial a mobilidade intestinal e vilositária; a homeostasia energética e do crescimento; e a imunidade inata e adaptativa.²⁶

Os genes codificantes da supervilina (SVIL) e de um elemento da subfamília das proteínas do domínio LIM, o LIM *domain containing preferred translocation partner in lipoma*, LPP, são alguns dos referidos genes não HLA, que se encontram em regiões muito associadas a DC, sendo que os seus produtos estão ambos envolvidos na manutenção da estrutura e adesão celular, importante para a regeneração normal da mucosa intestinal, mas também na motilidade de células imunitárias. O gene codificante da subunidade 12 B reguladora da proteína fosfatase 1 (PPP1R12B), que codifica a pequena unidade da fosfatase da cadeia leve da miosina, está envolvido na contratilidade do músculo liso, essencial à mobilidade intestinal e vilositária, que se encontra prejudicada na DC, encontrando-se sobrexpresso nestes doentes. O gene codificante da glutaminase (GLS) é subexpresso na DC, bem como na esclerose lateral amiotrófica, uma comorbidade da DC.²⁶ O gene que codifica *partitioning-defective 3* (Par-3), uma proteína que regula a montagem das *tight-junctions*, encontra-se também associado a DC.¹⁰

A maioria das regiões não HLA de suscetibilidade para DC e outras doenças autoimunes com que frequentemente se associa contém genes que controlam funções imunitárias importantes na sua fisiopatologia. Por exemplo: o *locus* IL-21, partilhado por DC, DM1, artrite reumatóide (AR), doença de *Graves*, artrite psoriática,¹¹ e LES, codificando uma citocina que regula a função de muitas células imunitárias;²⁷ o gene que codifica uma proteína acessória do recetor da interleucina 18, IL18RAP, encontra-se na mucosa intestinal de doentes com DC mas não nos controlos, induzindo a síntese de interferão γ (INF γ), uma citocina importante na fisiopatologia de DC; também o gene codificador da interleucina 12A se relaciona com suscetibilidade a DC, DM1, doença de *Graves* e AR, sendo que IL-12A regula a resposta imune e estimula a secreção de INF γ por linfócitos T helper 1 (Th1);²⁵ os genes da

fosfatase 10 de especificidade dupla (DUSP10) e PRRL5 (*proline rich 5 like*) contribuem para a produção de fator de necrose tumoral α (TNF α), uma citocina implicada na fisiopatologia de DC.²⁶

Vários genes implicados na regulação da resposta imunitária por linfócitos T estão relacionados com suscetibilidade para a DC, por exemplo: a região codificadora de receptores *toll-like* (TLR7-TLR8), associada tanto a DC como a hepatite C;⁴ o gene ETS1 (codificador de um fator de transcrição, ETS proto-oncogene 1), também associado a LES; o gene codificante da proteína 3 induzida pelo TNF α (TNFAIP3), relacionado com DC, LES e deficiência de IgA;^{27,28} o *cluster* CD28/CTLA4/IOS, salientando-se o gene codificante da proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA4), que é muito importante na regulação da resposta inflamatória mediada por linfócitos T, sendo que variações a nível de 3' deste gene são também associadas a DM1, doença de *Graves* e hipotireoidismo, e um haplótipo comum de CTLA4 tem forte associação com DC;²⁹ o gene da proteína ativadora da GTPase do tipo Rho ativadora de células T (TAGAP);²⁷ o gene SH2B3, que codifica a proteína adaptadora 3 do domínio SH2, que medeia a sinalização através dos recetores de linfócitos T (TCR), fatores de crescimento e citocinas e assim está envolvida na homeostase de células linfocíticas e mielóides, sendo que a sua sobreexpressão no intestino delgado de doentes com DC pode refletir recrutamento e ativação de linfócitos, relacionando-se ainda com DM1.²⁵

Coloca-se ainda a hipótese de que a predisposição genética a doenças autoimunes facilite o desvio do equilíbrio Th1/Th2, no sentido de uma resposta inflamatória predominantemente mediada por Th1 característico da DC.²²

A resposta por outras células inflamatórias pode também ser influenciada por genes de suscetibilidade a DC, como pelos genes RGS1 (regulador da sinalização pela proteína G 1), PTPRK (do *locus* THEMIS/PTPRK, codificando o recetor da proteína tirosina fosfatase K) e

outros, envolvidos na ativação e proliferação de células B; ou pelos genes IL18RAP, UBE2L3 (que codifica uma enzima conjugadora da ubiquitina) e PTPN22 (que codifica uma proteína fosfatase, não recetor, tipo 22), entre outros, que influenciam a função de células *natural killer* (NK) e *NK like*,²⁷ sendo que UBE2L3 é associado a LES e défice de IgA,²⁸ e PTPN22 se associa a DM1,²⁷ AJI e AR;¹² ou por genes de quimiocinas e seus recetores, nomeadamente, recetores de quimiocinas CC (CCR3, CCR1, CCR2 e CCR5), recetores de quimionas CC *like* (CCRL2) e recetores de quimiocinas CXC (CCXCR1) que, ao participarem no recrutamento de células inflamatórias, inclusive neutrófilos, contribuem para a inflamação crónica e alterações da barreira intestinal, encontrando-se associados tanto a DC como a DM1.²⁷

1.2.3. Fatores ambientais envolvidos na fisiopatologia da DC

Coloca-se a hipótese de a introdução de glúten num momento de maior inflamação intestinal (por exemplo, numa infeção por vírus entéricos) em que haja, simultaneamente, produção de $\text{INF}\gamma$, aumento da expressão de HLA-DQ2/8 em APC, e resposta celular de linfócitos T *helper* 1 (Th1), bem como lesão tecidual com aumento da libertação de transglutaminases tecidulares (tTG) e recrutamento de mais linfócitos T, possa ser um momento essencial ao desenvolvimento de DC em alguns indivíduos. O início da DC aquando do tratamento de outras doenças com interferão α ($\text{INF}\alpha$), por exemplo, na infeção por Vírus da Hepatite C, apoia esta hipótese.²³

Outro fator ambiental possivelmente envolvido na fisiopatologia da DC é o microbioma e a disbiose intestinal. Vários estudos mostram variações na abundância e diversidade do microbioma intestinal de doentes com DC. Infeções virais, bacterianas e parasitárias são capazes de iniciar e potenciar a resposta inflamatória ao glúten. Os mecanismos hipoteticamente envolvidos são: a migração intraepitelial de agentes infecciosos;

interação de moléculas de parasitas, com moléculas de adesão intercelular humanas (ICAM-1) e consequente ativação de mecanismos imunitários; lesão do epitélio intestinal e de *tight-junctions* com aumento de permeabilidade da mucosa.³⁰

Bactérias comensais, nomeadamente *Eschirichia coli*, podem estimular a ativação de células da imunidade inata pela gliadina.³⁰ Em estudos efetuados na população pediátrica com DC ativa, encontrou-se abundância de *Eschirichia coli*, estafilococos, bacteroides e bactérias gram negativas a nível intestinal, que reduziu após DSG duradora.³¹ Por outro lado, verificase na flora intestinal de doentes com DC uma diminuição de lactobacilos e bifidobactérias, organismos com efeitos inibitórios da inflamação intestinal.³⁰

Certas infeções (por adenovirus tipo 12, vírus da hepatite C, *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia*, rotavirus e enterovirus) podem agir como iniciadores para DC devido à partilha de oito a doze aminoácidos com a fração da gliadina envolvida na fisiopatologia da DC.¹¹

1.2.4. Mecanismos imunitários envolvidos na fisiopatologia da DC

A DC poderá iniciar-se com a interação de peptídeos de glúten, nomeadamente o p31-43, com células da mucosa intestinal, ativando fenómenos de imunidade inata, isto é, estimulando os enterócitos, as células dendríticas ativadas e os macrófagos da lâmina própria a produzirem citocinas próinflamatórias (Fig.1), nomeadamente a interleucina 8 (IL-8), a IL-15,³¹ a IL-21 e o INF α .¹¹

A IL-8, uma potente quimiocina, promove o recrutamento de neutrófilos para a mucosa intestinal,³¹ e a IL-15 estimula fenómenos de citotoxicidade. Simultaneamente, a interação da gliadina com recetores CXCR3 da zona apical dos enterócitos estimula a abertura

de *tight-junctions*.¹¹ Estes fenómenos, no seu conjunto, facilitam a entrada de antígenos luminiais para a mucosa intestinal.

Os epitopos de glúten ligam-se a células apresentadoras de antígenos através do HLA-DQ2/8 que os apresentam a linfócitos T da mucosa intestinal através do TCR. Estes epitopos só surgem após desaminação na lâmina própria, nas condições adequadas (baixo pH e ausência de lisina), da glutamina em ácido glutâmico por transglutaminase tecidual (tTG) com alta afinidade para o glúten. Os resíduos de ácido glutâmico, com carga negativa, têm alta afinidade para zonas moleculares positivamente carregadas que as moléculas de HLA-DQ2/8 apresentam na sua superfície de ligação a peptídeos. Após desaminação os epitopos adquirem também uma configuração que lhes confere alta afinidade para moléculas de HLA-DQ2/8. A molécula de HLA-DQ2/8, ao contrário de outras moléculas de HLA de classe II, permite a ligação de peptídeos ricos em prolina por pontes de hidrogénio, essenciais à manutenção do complexo MHC-peptídeo,²³ o que pode explicar o maior risco de DC nos portadores destas moléculas.

A linfocitose intra-epitelial a nível do intestino delgado é, embora inespecífica se isolada, o *hallmark* da DC.¹⁹ Os linfócitos T da mucosa intestinal, predominantemente de fenótipo Th1/Th0,²² após serem ativados por APC HLA-DQ2/8 positivas transformam-se em células *NK like* independentes do TCR podendo causar lesão tecidual por citotoxicidade ao reconhecerem moléculas sinalizadoras de *stress* das células epiteliais.²³ Além disso, os linfócitos Th1 secretam citocinas próinflamatórias que estimulam a citotoxicidade de linfócitos intraepiteliais e células NK, como o INF γ .²² (Fig.1)

As moléculas MHC *class I polypeptide-related sequence A* (MICA) são moléculas de *stress*, encontrando-se fortemente expressas em células epiteliais da mucosa e lâmina própria de doentes com DC na fase aguda e após exposição a glúten. As MICA interagem com

recetores *natural killer* do Grupo 2D (NKG2D) de células NK e linfócitos T $\gamma\delta$, estimulando a resposta imunitária inata, e também com linfócitos T $\alpha\beta$, estimulando a resposta imunitária adaptativa.²²

A população de linfócitos T citotóxicos da mucosa intestinal encontra-se aumentada em doentes com DC, sendo considerados os principais responsáveis pela lesão da mucosa. Podem ser ativados por apresentação de epitopos do glúten por APC ou ainda por estimulação por IL-15, conjuntamente com a interação entre recetores NK (*cluster* de diferenciação 94 (CD94) e NKG2D, sobreexpressos na DC ativa) e respetivos ligandos epiteliais (MICA e HLA-E, também sobreexpressos na DC ativa), resultando num ataque citolítico às células epiteliais. A IL-15 permite também a ativação destas células sem necessidade da intervenção de TCR ou a ativação por epitopos para os quais o TCR tem baixa afinidade (por diminuição do seu *threshold*), podendo iniciar ou exacerbar respostas autoimunes inclusive em tecidos extra-intestinais.⁴

O próprio p31-43 da gliadina parece interferir com a inativação do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGF), prolongando a ação do EGF, o que contribui para a remodelação da mucosa com rearranjo de actina e proliferação celular, e assim para a histologia característica de DC.²²

Os linfócitos T *helper 2* (Th2) produzem citocinas que contribuem para a ativação, expansão clonal e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos secretores de anticorpos anti-gliadina, anti-tTG e EMA, não frenada por células T reguladoras (Treg) (Fig.1).¹¹ A presença destas IgA a nível do sangue é outro *hallmark* da DC ativa, embora não seja suficiente para lesar a mucosa intestinal (como se verifica nos doentes com DC latente). Estes anticorpos podem também contribuir para o aparecimento de sintomas extraintestinais, colocando-se a hipótese de que possam modular a proliferação enterocítica e a função da barreira epitelial.⁴

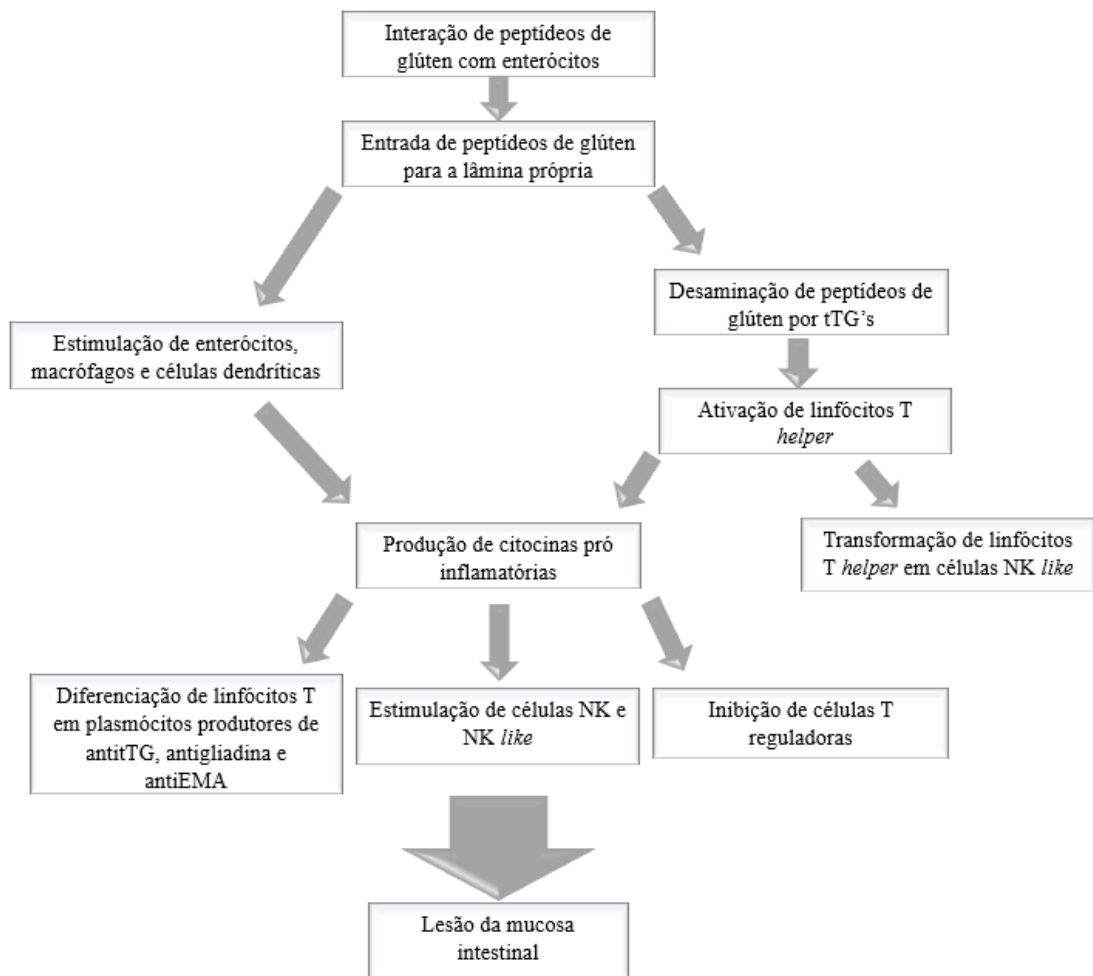


Figura 1: Mecanismos pelos quais o glúten estimula a resposta imune e induz lesão da mucosa intestinal.

1.2.5. O papel das citocinas na fisiopatogénese da DC

O $\text{INF}\gamma$ aumenta a expressão de HLA-DQ2/8 em APC na mucosa intestinal, potencia a proliferação da população de linfócitos intraepiteliais e estimula a transcitose da gliadina, contribuindo para uma resposta inflamatória inicial. O interferão promove a alteração da função epitelial, nomeadamente a sua permeabilidade, mas também a libertação de metaloproteinases (MMP) que lesam a mucosa levando à característica atrofia vilositária e

hipertrofia das criptas.²³ O $\text{INF}\gamma$ é também importante na perpetuação da resposta inflamatória por aumento da população de linfócitos intraepiteliais e por estimulação de APC, potenciando desta forma a apresentação de autoantígenos normalmente ocultos (como por exemplo os antígenos do endomísio do músculo liso) que são expostos pela inflamação inicial,¹¹ bem como a libertação de outras citocinas próinflamatórias como a IL-15.³² O $\text{INF}\alpha$ libertado por células dendríticas ativadas pela gliadina estimula a produção de $\text{INF}\gamma$ por linfócitos Th1.¹¹

O $\text{TNF}\alpha$, produzido por linfócitos ativados, estimula fibroblastos intestinais a libertarem metaloproteínases que degradam o tecido conjuntivo, contribuindo para a lesão da mucosa.³³

A IL-15 encontra-se ligada a células epiteliais da mucosa intestinal dos doentes com DC,²² estimulando tanto a resposta imune adaptativa como a inata. Esta citocina afeta a barreira epitelial ao destabilizar as *tight-junctions*, promove a produção de $\text{INF}\gamma$ por linfócitos intraepiteliais,¹¹ estimula a proliferação dos linfócitos intraepiteliais e ação citotóxica de células *NK like* independentes do TCR (linfócitos T intraepiteliais CD8+ com o recetor NKG2D), bem como a expressão do ligando NKG2D e das moléculas MICA nas células epiteliais,^{7,34} potenciando assim a lesão epitelial, a passagem da gliadina para a mucosa intestinal e a perpetuação da inflamação.

A IL-21 é exageradamente produzida na mucosa intestinal dos doentes com DC por células dendríticas ativadas, macrófagos e enterócitos, contribuindo para a perpetuação da expressão de T-bet (um fator de transcrição que promove o compromisso de células Th1 a antígenos, um fenómeno que expedita e facilita o reconhecimento e resposta destas células aos respetivos antígenos) e da produção de $\text{INF}\gamma$.¹¹

A IL-15 e a IL-21 inibem também a sinalização pelo fator de crescimento tumoral β (TGF β) e a função das células Treg, o que tem um efeito regulador negativo a nível dos linfócitos T, contribuindo assim para a manutenção da inflamação.¹¹

A IL-8 é produzida por APC e enterócitos, estimulando a resposta inflamatória inata através do recrutamento de neutrófilos.³¹

A interleucina 17A (IL-17A) está presente tanto em biópsias de mucosa intestinal de doentes com DC em resposta ao glúten como em resposta a bactérias associadas à DC. Esta interleucina é produzida precocemente, mesmo antes do início da produção de INF γ , por linfócitos T *helper* e linfócitos T citotóxicos que não reconhecem especificamente o glúten. A IL-17A promove a resposta inflamatória por indução da produção de defensina pelas células epiteliais,³⁵ aumentando dessa forma a permeabilidade e lesão da mucosa intestinal.³¹

A interleucina 10 encontra-se também ligeiramente aumentada nas biópsias intestinais de doentes com DC. Esta são produzidas maioritariamente por linfócitos Treg1 e tem efeito inibitório da apresentação de antígenos, da infiltração e ativação de linfócitos Th1, bem como da ativação de linfócitos T específicos para gliadina. Assim, pode representar uma via anti-inflamatória compensatória, no entanto, este mecanismo não é suficiente para compensar a inflamação induzida pela gliadina nos doentes com DC, como verificado pela relação dos níveis de IL-10 e INF γ (muito inferior à verificada normalmente e em outras enteropatias).^{22,36}

1.2.6. Alterações histopatológicas da mucosa intestinal

A nível intestinal, os mecanismos descritos levam à destruição rápida de células epiteliais maduras, com consequente atrofia (ou mesmo perda) vilositária, e ao aumento da taxa de proliferação das células epiteliais, com consequente hipertrofia das criptas.¹¹ Infiltrado mononuclear da lâmina própria, infiltrado linfocítico intraepitelial e alterações epiteliais

incluindo anormalidades estruturais são também passíveis de ser encontrados. Estas lesões histológicas, apesar de características da DC, não são patognomónicas, podendo ser encontradas noutras entidades.⁹

As lesões da mucosa do intestino delgado tendem a diminuir gradualmente de severidade no sentido distal, podendo apresentar-se dispersas. Estas características podem motivar falsos negativos na avaliação histopatológica de biópsias, devendo, por precaução, recolher-se várias amostras.⁹

Na doença celíaca os vários estádios de lesão duodenal são descritos pela classificação modificada de Marsh-Oberhuber (Tabela 1).^{19,37}

Tabela 1: Classificação histopatológica de lesão duodenal na DC, adaptada de Oberhuber *et al.* (1999).

	Número de linfócitos intraepiteliais por 100 células epiteliais	Criptas	Vilosidades
Tipo 0	< 40	Normais	Normais
Tipo 1	> 40	Normais	Normais
Tipo 2	> 40	Hipertróficas	Normais
Tipo 3 a	> 40	Hipertróficas	Ligeiramente atróficas
Tipo 3 b	> 40	Hipertróficas	Marcadamente atróficas
Tipo 3 c	> 40	Hipertróficas	Ausentes

1.3. A DC refratária

A DC refratária (DCR) é caracterizada pela ausência de melhoria após seis meses de DSG e inclui dois grupos: DCRI e DCRII, caracterizados respetivamente pela ausência e pela presença de linfócitos aberrantes na mucosa intestinal.

Atualmente, pensa-se que a DCR se deve a uma disfunção da barreira epitelial e a uma ativação autónoma dos mecanismos imunológicos na mucosa intestinal. Colocam-se as hipóteses de uma causa primária: a presença de *partitioning-defective 3* (Par-3), uma proteína que regula a montagem das *tight-junctions*, e cujo gene se encontra associado a DC, poderá explicar a disfunção da barreira epitelial em alguns casos de DCR; ou de causas secundárias à inflamação crónica, como a sobreexpressão de IL-15, a população reduzida de linfócitos T γ δ na mucosa intestinal ou a desregulação de claudinas, (também explicada pela sobreexpressão de IL-15).¹⁰

2. Complicações e comorbidades da doença celíaca

Muitas das complicações de DC classicamente listadas relacionam-se com a mal-absorção intestinal resultante da lesão da mucosa característica da DC, embora outros mecanismos possam contribuir para o desenvolvimento de complicações, nomeadamente fenómenos de inflamação e autoimunidade, alterações hormonais, predisposição genética, permeabilidade intestinal aumentada e disbiose,^{3,6,7,11} como iremos ver de seguida.

As doenças que frequentemente estabelecem relação de comorbilidade com a DC, à semelhança desta, associam-se a vários *loci* de suscetibilidade genética, fenómenos de autoimunidade, inflamação crónica, permeabilidade intestinal aumentada e disbiose,^{9,11-16} que iremos abordar de seguida.

2.1. Complicações

2.1.1. Anemia

A anemia inexplicada deve fazer suspeitar de DC, havendo uma prevalência de 3 a 15% de DC nos doentes que se apresentam com esta condição.⁹ Esta é uma apresentação inicial frequente em doentes adultos.

Um estudo em doentes com DC verificou que 11% da população incluída fora avaliada para DC devido a anemia, sendo que 20% de toda a população estudada se encontrava anémica à apresentação, sem diferença de género, apesar de se constatar uma maior frequência de anemia sideropénica nos homens.³⁸

A anemia na DC pode ser atribuída a défice de micronutrientes decorrente da mal-absorção intestinal. Como a lesão da mucosa característica da DC é mais acentuada a nível duodenal, onde se dá a máxima absorção de ferro, pode resultar numa anemia sideropénica. Esta tende a ser mais acentuada nos homens, sugerindo uma mal-absorção mais severa, havendo a necessidade de um estudo mais aprofundado deste fenómeno.³⁸

Num estudo realizado verificou-se que, apesar de os níveis de ferritina sérica (marcador de mal-absorção intestinal de ferro) serem tendencialmente menores em indivíduos com maior grau de atrofia vilositária, a proporção de indivíduos anémicos não era maior. Apesar do diagnóstico ser cada vez mais precoce e com graus de atrofia vilositária menores, não se verifica uma diminuição na frequência de anemia em doentes com DC. Assim, coloca-se a hipótese de que a mal-absorção não seja o único fator causal da anemia na DC, sendo esta uma condição multifatorial. Independentemente da causa, a DSG permite normalizar os níveis de ferritina na maioria dos doentes.³⁸

A anemia macrocítica é rara na DC, embora a mal-absorção possa resultar em défice de vitamina B12 e folato.³⁸

Num estudo realizado em indivíduos adultos com DC, verificou-se que a maioria dos doentes com DC e anemia apresentavam níveis de ferritina superiores ao percentil 10 para o sexo e a idade e que 12 a 13% apresentavam níveis superiores à média da sua população. A ferritina é uma proteína de armazenamento do ferro e um reagente de fase aguda cuja concentração sérica aumenta em situações de inflamação, pelo que níveis elevados nestes indivíduos sugerem anemia da doença crónica, sem mal-absorção significativa. Neste tipo de anemia ocorre retenção do ferro no sistema reticuloendotelial por estímulo de citocinas (INF γ , TNF α , IL-1, IL-6, IL-10), que estimulam a expressão do transportador de ferro dos macrófagos (DMT-1) e inibem a expressão do exportador (ferroportina-1). A IL-15 parece estar também envolvida neste processo, tal como na manutenção da inflamação na DC.³⁸

Por outro lado, a IL-15 e o INF γ desempenham um papel importante na inibição da eritropoiese e consequente anemia em diversas doenças infecciosas, como a toxoplasmose, doenças crónicas e genéticas.³² Estando ambas estas citocinas sobreexpressas e envolvidas na fisiopatologia da DC, coloca-se a hipótese de que este seja um dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento de anemia nos doentes com DC.

2.1.2. Osteopenia, osteoporose e baixa estatura

Distúrbios metabólicos do osso, nomeadamente osteopenia e osteomalacia de início prematuro são condições que devem suscitar suspeita de DC, havendo um risco associado de 2 a 4%.⁹

Osteopenia e osteomalacia são frequentemente atribuídas à mal-absorção de micronutrientes, como vitamina D e cálcio, essenciais ao *remodeling* do osso. A população com estas patologias apresenta osteopenia a nível da anca e coluna vertebral,³⁹ incidência de fraturas aumentada em 30%, no geral, e em 69%, a nível da anca. Estudos prospetivos

indicam que a DSG tem um impacto positivo na densidade óssea, sendo necessário estudar o impacto de suplementação com vitamina D e cálcio.⁴⁰

Na população pediátrica com DC é possível, com introdução da DSG, haver crescimento compensatório e atingimento das médias para o sexo e idade. O crescimento compensatório não se verifica na população diagnosticada com DC em idade adulta e nesta observa-se a baixa estatura apenas no sexo masculino. Este dimorfismo sexual verifica-se também na anemia (frequentemente mais grave nos homens), na osteopenia (os homens têm densidade óssea, a nível radial, menor que a média dos indivíduos da mesma idade, sexo e etnia, avaliado pelo *score Z*, e menor que a média de um adulto de trinta anos, saudável, do mesmo sexo e etnia que o doente, avaliado pelo *score T*) e a nível da colesterolemia (os doentes do sexo masculino têm concentrações séricas de colesterol total menores), podendo refletir uma mal-absorção mais grave no sexo masculino, cuja causa não é ainda conhecida.^{41,39}

A inflamação e proliferação de linfócitos T ativados, com libertação de citocinas próinflamatórias e pró-osteoclastogénicas (como a IL-17), e uma redução de mecanismos protetores antiosteoclastogénicos (como a ação de linfócitos Treg), podem explicar o desequilíbrio da homeostase do osso na DC.⁴²

Num pequeno grupo de doentes foram identificados autoanticorpos antiosteoprotegerina, uma proteína com efeito inibitório da atividade osteoclástica, por ligação ao ligando do recetor ativador do fator nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), contribuindo para o aparecimento de osteopenia e osteoporose.⁴³

Baixos níveis de cálcio sérico decorrentes da mal-absorção característica da DC podem precipitar hiperparatiroidismo secundário que por aumento do *turnover* ósseo pode contribuir para a perda de densidade óssea.³³

A baixa estatura é uma das complicações da DC cuja patogénese não é ainda bem compreendida. Coloca-se a hipótese de se dever, parcialmente, a malnutrição com consequente privação calórica e alteração dos níveis de hormona do crescimento (GH), ou défice de vitamina D e cálcio, resultando em osteoporose que, a longo prazo, pode levar a um não atingimento da estatura esperada ou mesmo a diminuição da estatura.⁴¹

Coloca-se a hipótese de que citocinas próinflamatórias possam ser importantes para a baixa estatura que se verifica em alguns doentes com DC, salientando-se a IL-6, o TNF α , o INF γ e as interleucinas 4, 10 e 18. A IL-6 está potencialmente envolvida na interferência com o eixo da GH.⁴¹

Foram identificados autoanticorpos antihipofisários em indivíduos recentemente diagnosticados com DC, que se pensa poderem levar a uma diminuição do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) e, conseqüentemente, a baixa estatura.⁴¹

Como já foi referido, anomalias no eixo da GH, por mecanismos vários, podem resultar em baixa estatura nos doentes com DC. A testosterona é uma hormona importante na regulação da secreção de GH, tendo já sido descrito um padrão de resistência a androgénios reversível com DSG em doentes com DC. Assim, coloca-se a hipótese de que a resistência a androgénios explique parcialmente a baixa estatura nos doentes adultos com DC, bem como o dimorfismo sexual desta complicação.⁴¹

2.1.3. Complicações obstétricas e infertilidade

Mulheres com DC têm um risco aumentado de desenvolver várias complicações obstétricas. Meta-análises recentes indicam que grávidas com DC têm maior risco de parto pré-termo (PPT), restrições de crescimento intrauterino (RCIU), recém-nascidos leves ou pequenos para a idade gestacional, nados mortos,⁴⁴ bem como de aborto espontâneo, tanto em

doentes tratadas como não tratadas, não se observando aumento do risco de pré-eclampsia nem de abortos de repetição.⁴⁵ O risco de PPT é maior nas doentes não tratadas, devido a acontecimentos espontâneos como início de parto pré-termo ou rutura prematura de membranas.⁴⁴ O risco de PPT e de baixo peso à nascença, pode ser diminuído com a adesão a DSG.⁴⁵

Distúrbios da fertilidade, como menarca tardia e menopausa precoce (com diminuição do tempo de vida fértil), amenorreia secundária ou infertilidade feminina inexplicada (incapacidade de conceber após dois anos de relações sexuais desprotegidas, na ausência de alterações do parceiro, alterações ováricas, tubárias ou endometriais identificáveis), podem também ser complicações da DC não tratada,^{45,46} embora existam resultados que negam a maior frequência destes distúrbios comparativamente à observada na população sem DC.⁴⁷ O risco de infertilidade diminui com a DSG,⁴⁶ sendo que as mulheres em DSG têm risco semelhante à população geral e quando esta dieta é de grande duração confere um período de vida fértil semelhante ao de mulheres saudáveis.⁴⁵

Consequentemente, na população de mulheres com distúrbios da fertilidade, antecedentes de RCIU ou abortos de repetição, existe um risco aumentado de DC, colocando-se a hipótese de haver benefício de rastreio nestas populações.^{45,48}

Uma possível causa destas complicações é a deficiência de micronutrientes maternos (ferro, zinco, selénio e folato) importantes para o desenvolvimento placentar e embrionário, decorrente da mal-absorção intestinal característica da DC, associando-se particularmente a RCIU e recém nascidos pequenos ou leves para a idade gestacional.⁴⁴ Esta hipótese é apoiada pela correlação entre a gravidade da malnutrição e a frequência de complicações obstétricas nas grávidas com DC,⁴⁵ bem como pela diminuição do risco de algumas das complicações

após DSG, por melhoria da função intestinal e aumento da disponibilidade de micronutrientes.⁴⁴

O déficit de zinco e selênio prejudicam a síntese e secreção de hormona luteinizante e da hormona folículo-estimulante, podendo resultar em amenorreia secundária, aborto espontâneo e pré-eclâmpsia.⁴⁵

Também a infertilidade feminina é classicamente atribuída a défices nutricionais, em particular a déficit de ferro, folato, vitamina B12 e selênio, essenciais ao metabolismo de transportadores e recetores das hormonas sexuais, embora poucos estudos abordem estes parâmetros em mulheres adultas. Numa meta-análise recente verificou-se que, nos estudos que mencionavam níveis de ferro, um quarto das mulheres com infertilidade em que se diagnosticou DC apresentavam sideropenia, no entanto, nos que referiam níveis de ácido fólico, nenhuma das doentes com infertilidade carecia deste microelemento.⁴⁸ Os baixos níveis de grelina encontrados em mulheres com DC podem explicar, parcialmente, a infertilidade, por prejuízo de proliferação endometrial adequada à implantação embrionária.^{47,49}

O ácido fólico é essencial ao metabolismo dos ácidos nucleicos, necessários para tecidos em rápida proliferação, como a placenta e o embrião (particularmente a nível neuronal), o que poderá contribuir para infertilidade e complicações obstétricas, embora a nível da formação do tubo neural não tenham sido verificadas consequências mortais de DC materna.⁴⁵

Fenómenos de autoimunidade podem também ser parcialmente responsáveis pelas complicações obstétricas e infertilidade nas mulheres com DC. A tTG foi encontrada sobreexpressa a nível endometrial, do estroma e trofoblasto placentar de mulheres com DC, aumentando ao longo da gestação.⁴⁵ Verifica-se que os autoanticorpos anti-tTG circulantes têm

a capacidade de se ligar a estas células, induzindo a sua apoptose e consequente lesão placentar, bem como a células endoteliais endometriais, inibindo a angiogénese, o que prejudica a implantação e formação da placenta.^{45,48,50} Também foi identificada uma elevada carga destes autoanticorpos a nível da membrana plasmática de células do sinciotrofoblasto na face materna da placenta, resultando na inibição da tTG, colocando-se a hipótese de este mecanismo prejudicar a função placentar e até expor antígenos fetais, potenciando o seu reconhecimento pelo sistema imune materno e uma resposta imunitária contra os produtos da concepção.⁵¹

Embora não haja indicação de uma associação significativa de infertilidade com DC no sexo masculino,⁴⁶ esta pode também ser uma complicação. Parece associar-se a disfunção gonadal (com anomalias morfológicas dos espermatozoides em alguns casos ou oligospermia em outros), a resistência periférica a androgénios e a disfunção hipotalâmica-hipofisária, reversíveis com DSG. Coloca-se a hipótese de estas serem manifestações de uma reação autoimune contra a glândula hipofisária ou de uma desregulação central das funções endócrinas nos doentes masculinos com DC.^{46,50}

2.1.4. Distúrbios cardiovasculares e da circulação

Parece haver um aumento modesto do risco cardiovascular nos doentes com DC relativamente à população geral, bem como associação a doença arterial coronária (DAC), doença cerebrovascular^{52,53} e insuficiência cardíaca.⁵³ No entanto, encontram-se resultados contraditórios, assim como limitações no tamanho das amostras e heterogeneidade das populações estudadas, com possível influência de fatores confundentes nos resultados.^{52,53}

Parece haver uma maior prevalência de DC nos doentes com cardiomiopatia dilatada do que na população geral, embora haja estudos que contradizem estes resultados.^{54,55} Esta associação encontra-se ainda pouco estudada.⁵⁴

A mal-absorção intestinal e conseqüente deficiência de nutrientes, prejudicando a função cardíaca contrátil e elétrica, pode condicionar cardiomiopatia dilatada, ou ainda diminuir a absorção de fármacos benéficos para esta.⁵⁵

Salienta-se que muitas vezes ao implementarem a DSG os doentes não realizam uma dieta equilibrada nos níveis de lípidos, hidratos de carbono e fibras, podendo potenciar o processo aterosclerótico. Por outro lado, os doentes com DC apresentam menos frequentemente fatores de risco cardiovascular, como tabagismo, excesso de peso e hipercolesterolemia, enquanto a prevalência de outros fatores de risco é comparável com a da população sem DC, nomeadamente a pressão arterial e os níveis de proteína C reativa (PCR) circulante.⁵²

A inflamação crónica potencia a hipercoagulabilidade através da estimulação da cascata da coagulação e inibição de fatores anticoagulantes. Também a disfunção endotelial e conseqüente aterosclerose está relacionada com a inflamação crónica que se verifica na DC, através de lesões causadas por citocinas próinflamatórias e pelo *stress* oxidativo. Outro possível mecanismo é a disfunção plaquetar.^{56,57}

A translocação de antígenos do lúmen intestinal (como proteínas, enzimas ativas, endotoxinas ou produtos da degradação bacteriana), exacerbada pelo aumento da permeabilidade intestinal característico da DC pode contribuir para a inflamação miocárdica observada na cardiomiopatia dilatada.⁵⁵

O efeito antiangiogénico dos autoanticorpos anti-tTG pode prejudicar a angiogénese e irrigação a nível cardíaco e cerebral, contribuindo assim para DAC, doença cerebrovascular e insuficiência cardíaca.⁵²

Uma resposta imunitária contra antigénios presentes tanto no miocárdio como no intestino delgado, como a tTG, pode explicar o surgimento de cardiomiopatia dilatada e miocardite. Por outro lado, os autoanticorpos anti-gliadina podem reconhecer epitopos a nível de fibroblastos e da calreticulina, uma proteína do retículo endoplasmático envolvida na regulação da concentração de cálcio livre intracelular, entre outros, podendo suspeitar-se da ocorrência de um fenómeno de mimetismo. A melhoria sintomatológica coincidente com a diminuição dos níveis séricos de autoanticorpos apoia a hipótese de uma lesão autoimune do miocárdio.⁵⁵

A patogénese destas alterações em doentes com DC inclui a deficiência de micronutrientes em consequência de mal-absorção intestinal, nomeadamente: vitamina B12, vitamina B6 e folato, importantes para o metabolismo da homocisteína, com consequente hiperhomocistinémia, um conhecido fator de risco para trombose; vitamina K, com resultante défice de proteínas C e S, importantes para a inibição da cascata da coagulação.^{56,57}

A hipercoagulabilidade verificada na DC pode, em alguns casos, relacionar-se com uma maior predisposição genética induzida por variantes do gene MTHFR, que codifica a metiltetraidrofolato redutase, essencial ao metabolismo da homocisteína. O risco tromboembólico pode também ser agravado pela coexistência de outras doenças autoimunes, com as quais a DC partilha múltiplos *loci* de suscetibilidade.⁵⁶

Eventos tromboembólicos, devido a hipercoagulabilidade por mecanismos vários, são possíveis manifestações extraintestinais da DC, podendo tratar-se da manifestação inaugural. O risco de trombose venosa é 25% superior em doentes com DC, sendo mais acentuada no

primeiro ano após o diagnóstico, com tendência a diminuir ao longo do tempo, por efeito benéfico da DSG.⁵⁷ Outros eventos tromboembólicos que ocorrem frequentemente em doentes com DC são: acidente vascular cerebral, abortamento, enfarte da parede intestinal, fibrilhação auricular, síndrome de *Budd-Chiari*, trombose da veia porta, cardiomiopatia dilatada e síndrome anticardiolipina, obstrução da veia hepática, trombose esplênica ou trombose do seio venoso cerebral.⁵⁶

A presença de autoanticorpos trombofílicos (antifosfolípidos, antiprotrombina, antifosfatidilserina), frequentemente verificada em doentes com DC e outras doenças autoimunes, nomeadamente LES e síndrome antifosfolipídico, está relacionada com hipercoagulabilidade e eventos tromboembólicos, particularmente eventos cerebrais e abortamentos.⁵⁶ Acresce a possibilidade de ocorrência de um fenómeno de mimetismo, em que a semelhança entre o fator de coagulação XIII e a tTG desencadeia uma resposta autoimune contra o primeiro.^{56,57}

2.1.5. Complicações dermatológicas

A dermatite herpetiforme é uma manifestação extraintestinal da DC, caracterizada por lesões cutâneas pápulo-vesiculares pruriginosas com predominância nas regiões extensoras, que pode ser manifestação inicial e até única da DC. Verifica-se que as lesões respondem à DSG e que a provocação com glúten precipita o seu aparecimento.⁵⁸

A fisiopatologia da DH inclui processos autoimunes, com aumento dos autoanticorpos característicos da DC, inclusive antiendomísio do músculo liso.⁵⁸ É patognomónico da DH encontrarem-se depósitos granulares de IgA nas papilas dérmicas a nível destas lesões, verificando-se ainda a deposição extravascular de fibrinogénio. A formação de complexos destas IgA com transglutaminase-3, que permanece ativa inibindo a via fibrinolítica a nível

local, permite a fixação deste fibrinogénio. Embora não seja conhecido o seu papel específico na DH, o fibrinogénio, para além de ser um fator da coagulação, tem a capacidade de promover a atração de linfócitos T, neutrófilos e macrófagos, contribuindo assim para a inflamação local.⁵⁹ Os neutrófilos libertam enzimas lisossómicas que contribuem para a degradação da lâmina lúcida da membrana basal e dessa forma a formação das vesículas de DH.⁶⁰

A semelhança na prevalência dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 nas populações com dermatite herpetiforme e DC sugere tratar-se de uma única entidade, sendo a DH uma manifestação extraintestinal da DC.⁶⁰

Curiosamente, apesar de a atrofia vilositária ser mais prevalente em doentes com DC e que desenvolvem posteriormente DH, do que em doentes que se apresentam unicamente com DH (só 20% dos doentes com DH se apresentam com lesões duodenais mínimas), a prevalência de deficiências nutricionais é semelhante nos dois grupos.⁵⁸

Outras doenças autoimunes, com manifestação cutânea, associadas a DC, são a alopecia areata e a psoríase. Estima-se que 1 a 2% dos doentes com AA tenha DC, sendo que a resposta a DSG é variável nesta população. Foram relatados casos de associação de DC e psoríase, em que os sintomas psoriáticos melhoravam com a DSG, não se sabendo a verdadeira prevalência desta associação. Estas situações poderão ser explicadas pela estimulação crónica do sistema imune pelo glúten.⁶⁰

Vários casos de doentes com vitiligo e DC ou DH têm sido descritos, tratando-se de uma das associações menos comuns em doentes com vitiligo, em que a resposta à DSG é variável. A presença de autoanticorpos característicos da DC é, no entanto, mais comum em doentes com vitiligo do que na população geral, sugerindo vias fisiopatológicas partilhadas,

inclusive por suscetibilidade genética. Uma hipótese que se coloca é a de as lesões de vitiligo serem secundárias à inflamação envolvida nas lesões de DH.⁶¹

2.1.6. Estomatite aftosa recorrente

A estomatite aftosa recorrente é uma doença crónica, inflamatória e ulcerativa da mucosa oral, de provável etiopatogenia multifatorial. Ocorre em doentes geneticamente predispostos, com alteração da imunidade inata e adaptativa, em resposta a vários possíveis desencadeantes (alergias alimentares, défice de micronutrientes, alterações hormonais, distúrbios gastrointestinais, inclusive DC, aumento do *stress* oxidativo, infeções, lesão mecânica e ansiedade), sendo o risco superior no sexo feminino.⁶²

Em cerca de 5% dos doentes com EAR idiopática é feito o diagnóstico de DC, havendo desaparecimento das lesões com a instituição de uma DSG rigorosa.⁶⁰

Vários polimorfismos são indicados como indutores de suscetibilidade para EAR, inclusive de genes envolvidos no metabolismo das interleucinas (como, por exemplo, da IL-12), INF γ e TNF α , e de moléculas de adesão celular também envolvidas na suscetibilidade para DC. Outros polimorfismos envolvidos na fisiopatogenia da EAR são os do gene do transportador da serotonina, da sintetase de óxido nítrico endotelial, bem como dos haplótipos HLA-A33, HLA-B35, HLA-B81, HLA-B12, HLA-B51, HLA-DR7, HLA-DR5, havendo uma menor incidência dos haplótipos HLA-DR4 e HLA-B5 nestes doentes.⁶²

A associação de EAR a doenças intestinais, inclusive DC, pode ser explicada por défice de micronutrientes, decorrente da mal-absorção intestinal característica da DC, que são desencadeantes de EAR, ou devido a reações autoimunes e inflamatórias que se consideram estar na base de ambas as doenças.⁶²

À semelhança do que ocorre na DC, os desencadeantes iniciam inapropriadamente uma cascata de citocinas, que estimulam ambos os tipos de imunidade, sobressaindo a resposta por linfócitos T *helper* 1. Verifica-se posteriormente um desequilíbrio entre os níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias, com maior produção de IL-2, IL-4, IL-5, INF γ e TNF α , e diminuição da secreção de TGF β e IL-10. A nível celular há um aumento da população de linfócitos T $\gamma\delta$, uma diminuição das células produtoras de IL-10, bem como da função de células Treg.

A expressão da proteína 27 de choque térmico, que tem como função a inibição da expressão de citocinas próinflamatórias bem como a inibição da transformação de monócitos em células dendríticas, encontra-se diminuída na mucosa de doentes com EAR, potenciando assim fenómenos de inflamação e apresentação antigénica, comuns à fisiopatogenia da DC.⁶²

Em alguns doentes com EAR verifica-se défice de ferro, ácido fólico e vitamina B12, no entanto a sua contribuição para a inflamação e para as lesões da EAR parece ser limitada. A suplementação com micronutrientes melhorou a sintomatologia numa pequena percentagem de doentes, verificando-se, no entanto, uma boa resposta à suplementação com vitamina B12, independentemente dos níveis séricos desta.⁶²

2.1.7. Complicações neurológicas

Sinais ou sintomas neurológicos podem ser manifestação inicial da DC ou sua complicação (Fig.2), estimando-se que a incidência destes na DC seja de 6 a 10%. São mais raros na população pediátrica, atingindo até 36% da população adulta. As manifestações mais frequentemente descritas são ataxia, neuropatia periférica e epilepsia.⁶³ No entanto, um estudo recente identificou manifestações neurológicas em 40% de uma população pediátrica com DC, sobressaindo a incidência das cefaleias.⁶⁴

A ataxia é a manifestação neurológica mais frequentemente descrita em associação com DC. Pode cursar com disartria, disfonia, sinais piramidais, movimentos oculares anormais e/ou alterações da marcha progressivas, sendo difícil distinguir clinicamente entre uma ataxia cerebelar ou sensitiva. Outra possível manifestação frequente é a neuropatia periférica, que alguns estudos estimam poder afetar até 50% dos doentes com DC, sendo esta predominantemente sensitiva, com diminuição da tolerância à dor e diminuição do reconhecimento de estímulos sensitivos como o toque e o calor.⁶³

A epilepsia é 2,7 vezes mais comum na DC do que na população geral, sendo a forma mais comum a parcial e complexa, embora crises generalizadas também possam ocorrer.⁶³

Na esclerose múltipla e a mielite inflamatória de causa desconhecida, doenças desmielinizantes autoimunes previamente associadas a DC, verifica-se uma baixa prevalência serológica de DC (no caso da esclerose múltipla, 0,4%, numa população brasileira⁶⁵ a 4%, numa população norte-americana,⁶⁶ e cerca de 1% numa população brasileira com mielite inflamatória de causa desconhecida⁶⁵), sugerindo a ausência de uma relação causal entre estas doenças.⁶⁶

A ataxia e a neuropatia periférica podem ocorrer com deficiência de vitamina E, sendo que a suplementação com vitamina E melhora a ataxia. O déficit de niacina (vitamina B3) pode manifestar-se como demência, ataxia e epilepsia, embora seja raro. O déficit de tiamina (vitamina B1) é raro na DC mas pode ocorrer quando associado a abuso de álcool ou toxicod dependência, podendo ser exacerbado por aumento do metabolismo glicídico; origina beribéri que cursa com neuropatia axonal sensitiva.⁶³

Embora a causa exata de crises epiléticas na DC seja desconhecida, suspeita-se da contribuição para a patologia de déficit de folato e piridoxina (vitamina B6).⁶⁴

Encontra-se também descrita uma síndrome na DC que associa a epilepsia a calcificações parietoccipitais bilaterais, atribuíveis a défice de folato. A presença dos haplótipos de HLA característicos da DC sugere uma base genética para esta associação.⁶³

A ataxia e a epilepsia poderão ainda ser explicadas, pelo menos parcialmente, por toxicidade direta do glúten.^{63,64} Coloca-se também a hipótese de a epilepsia se encontrar relacionada com o estado próinflamatório característico da DC e de outras doenças autoimunes associadas. As altas concentrações de citocinas e quimiocinas podem desencadear crises epiléticas e agravar a condição autoimune. Por sua vez, a crise epilética estimula a produção de citocinas próinflamatórias e próconvulsivas, perpetuando fenómenos de neuroinflamação previamente estabelecidos.⁶⁷

Um mecanismo autoimune na génese das manifestações neurológicas da DC, devido a mimetismo molecular entre a gliadina e moléculas do sistema nervoso, é apoiado pela ligação de autoanticorpos antigliadina à proteína sinapsina I, uma proteína envolvida na regulação da libertação de neurotransmissores.⁶⁸

O risco de epilepsia encontra-se aumentado 2,5 vezes na população com doenças autoimunes (2,7 vezes na população com DC), sendo assim plausível admitir fenómenos de autoimunidade na etiologia desta complicação.⁶⁷

No caso da neuropatia periférica, que resulta de um processo de desmielinização multifocal tipicamente imune, coloca-se a possibilidade da intervenção de linfócitos T autoreativos independentes do glúten. Uma investigação relata a ausência de resposta à DSG nestas lesões, identificando um doente que respondeu a imunomoduladores, sustentando a hipótese colocada. No entanto, admite-se também a possibilidade de a ausência de resposta à DSG se dever a exposição residual ou à irreversibilidade das lesões.⁶⁹

A ataxia pode desenvolver-se na sequência de linfoma de células T e metástases linfomatosas no cerebelo. Também a neuropatia periférica pode, embora raramente, ser associada a linfomas na DC complicada, por resultado direto ou indireto da síndrome paraneoplásica.⁶³

2.1.8. Psicopatologia

Considera-se que a DC está associada a uma prevalência significativa de doenças psiquiátricas, sendo os sintomas depressivos, apatia, ansiedade e irritabilidade os sintomas psiquiátricos mais comuns nesta população. Um estudo recente numa população holandesa verificou que 39% dos doentes com DC experienciam sintomas depressivos, sendo que a adesão à DSG por mais de cinco anos pode reduzir o risco destes sintomas. No entanto, um estudo numa população sueca com DC verificou um risco de até 80% de um doente com DC apresentar sintomas depressivos.⁷⁰

Na DC, a lesão intestinal determina, como já foi referido, défices nutricionais de vitamina B12, vitamina B6 e ácido fólico. Por outro lado, a DSG pode ser pobre em niacina, tiamina, riboflavina, folato e ferro. Atualmente, não se sabe se estes défices condicionam risco acrescido de depressão, nem de que forma. Uma hipótese colocada é a de o estado nutricional influenciar o metabolismo cerebral das monoaminas.⁷⁰

A inflamação crónica e consequentes hipercoagulabilidade e aterosclerose (conf.2.4), com hipoperfusão regional cerebral, podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas depressivos.⁷⁰

A preocupação, isolamento e solidão que se podem associar às exigências nutricionais desta doença, bem como as implicações de viver com uma ou várias doenças crónicas, podem condicionar maior risco de depressão.⁷⁰

2.1.9. Neoplasias

Nos doentes com DC há um aumento do risco de mortalidade relativamente à população geral,⁷¹ em particular de neoplasias malignas.⁷² No entanto, não é o risco de qualquer neoplasia que se encontra aumentado,^{71,73} mas sim o de algumas neoplasias digestivas e linfoproliferativas.⁷³

A nível digestivo há um aumento do risco de cancro esofágico, apontando-se como causa a dismotilidade esofágica e consequente refluxo gastroesofágico, resultando em esofagite crónica e malignização. O risco de carcinoma do intestino delgado também se encontra aumentado, devido à inflamação crónica intestinal própria da DC, sendo que as lesões de DC e de carcinoma se desenvolvem ambos no jejuno-íleo proximal. O risco de ambas as neoplasias é maior em doentes cujo diagnóstico de DC foi estabelecido tardiamente e diminui ao longo do tempo após o diagnóstico, possivelmente devido ao efeito benéfico da DSG. Já a nível gástrico, colorrectal, hepático e pancreático não se verifica um risco aumentado de neoplasias.⁷³

A incidência de neoplasias linfoproliferativas encontra-se aumentada na população com DC, particularmente de linfomas não *Hodgkin* (LNH) (tanto LNH de células B como de células T, sobressaindo a incidência marcada de LNH de células T associado a enteropatia, raro na população geral).⁷¹ Relativamente à incidência de linfomas *Hodgkin*, encontram-se resultados contraditórios, sendo que alguns estudos não encontram um aumento significativo nos doentes com DC⁷² e outros apenas encontram associação nos doentes com o estágio 3 de *Marsh* a nível duodenal.⁷⁴ Outras doenças linfoproliferativas, como mieloma múltiplo e leucemia linfocítica aguda ou crónica,⁷² bem como tumores sólidos, não parecem ter associação significativa com DC.⁷⁴

Este aumento do risco de doenças linfoproliferativas envolverá disfunção da barreira epitelial, migração de linfócitos T aberrantes, falha nos mecanismos de reparação de DNA e de supressão tumoral. Por outro lado, o aumento local de citocinas e de fatores de crescimento favorece a acumulação de células inflamatórias, a proliferação celular e a angiogénese, podendo assim contribuir para a tumorigénese.⁷²

No caso específico do linfoma de células T associado a enteropatia tipo II (EATL II), primariamente localizado no intestino delgado e multifocal, há uma associação com DC, tanto refratária a DSG, como não. Num estudo retrospectivo realizado em 2013 com informação de doentes de 4 hospitais de Paris, verificou-se que todos os EATL encontrados surgiam em doentes com DCRII, caracterizada pela presença de linfócitos aberrantes, monoclonais, pleomórficos e/ou anaplásicos, na mucosa intestinal. Possivelmente, estes linfócitos intraepiteliais monoclonais, por já terem iniciado fenómenos de malignização, atuarão como um reservatório de células suscetíveis a uma malignização mais agressiva. Por outro lado, a mal-absorção severa e a perda de proteínas a nível enteral, secundária às lesões intestinais da DCRII condiciona hipoalbuminemia, um preditor de mau prognóstico.⁷⁵

Os linfomas de células B encontram-se também aumentados na população com DC, embora de forma mais modesta (cerca de duas vezes). À semelhança de estudos anteriores, um estudo recente verificou um aumento da incidência do linfoma difuso de grandes células B, sendo que nos doentes com DC este tem a particularidade de ser mais frequentemente extranodal, com aparente preferência por uma localização gastrointestinal. Este estudo verificou ainda um aumento da incidência de linfomas da zona marginal e do manto, que embora associados ao trato gastrointestinal não haviam previamente sido associados a DC. O linfoma da zona marginal é frequentemente associado a doenças inflamatórias, como infeção por *Helicobacter pilory* ou síndrome de *Sjögren*, pelo que a associação a DC devido ao estado pro-inflamatório característico é uma possibilidade. A nível dos linfomas do manto, estudos

recentes verificaram que cerca de 20% destes apresentam hipermutações somáticas que sugerem uma origem destas células B no centro germinativo.⁷⁴

2.1.10. Lesão hepática

Existem dois tipos de lesão hepática relacionada com a DC: alterações hepáticas criptogénicas (que inclui desde hipertransaminemia isolada inexplicada e lesão hepática ligeira a hepatite crónica grave e cirrose de causas desconhecidas) e doenças hepáticas autoimunes. Coloca-se a hipótese de que todas estas manifestações façam parte de um contínuo, variando devido a fatores genéticos que condicionam diferentes graus de suscetibilidade, bem como devido ao momento, grau e duração da exposição ao glúten.^{76,77}

A mais frequente destas manifestações é a elevação isolada e inexplicada dos níveis séricos de transaminases (transaminase glutâmico oxalacética e transaminase glutâmica pirúvica), geralmente acompanhada de alterações histopatológicas inespecíficas, chamadas de hepatite reativa inespecífica ou “hepatite celíaca”. Estudos recentes relatam que esta afeta cerca de 40% dos doentes adultos norte-americanos com DC no momento do diagnóstico,⁷⁶ atingindo proporções semelhantes na população pediátrica.⁷⁸ Seis meses a um ano de DSG geralmente corrigem estas alterações.⁷⁶

A nível dos sinusoides hepáticos de doentes com DC podem encontrar-se linfócitos T com integrinas $\alpha 4\beta 7$ e recetores de quimiocinas CCR9 características dos linfócitos intestinais. Pensa-se que estes possam migrar do intestino para o fígado e vice-versa, sendo que o recrutamento de linfócitos T de memória para o fígado pode induzir e agravar a inflamação e assim contribuir para a lesão hepática na DC (Fig.2).⁷⁷

Depósitos de IgA antiTG encontrados nas biópsias hepáticas podem ser uma das causas de lesão hepática nos doentes com DC (Fig.2). Acresce que à expressão hepática de

tTG nos doentes com DC e hepatite tóxica, HA tipo 1 ou CEP em simultâneo, a sobreexpressão de ICAM-1 está em provável relação com inflamação, fibrose e reparação tecidual.⁷⁶

O aumento da permeabilidade intestinal é um dos fatores a que se tem dado maior relevância na patogénese de lesão hepática na DC (Fig.2). Este permitirá a entrada de toxinas, substâncias próinflamatórias e antigénios luminais que, em indivíduos geneticamente predispostos, podem desencadear fenómenos de autoimunidade contra autoantigénios semelhantes ou autoantigénios crípticos expostos pela reação inflamatória.⁷⁹

A disbiose, ou crescimento exagerado das bactérias do intestino delgado, é apontada como outra possível causa de lesão hepática, por disrupção da barreira intestinal, migração bacteriana e endotoxemia portal. Este mecanismo é especialmente manifesto no caso da esteatose hepática, tanto isoladamente como nos doentes com DC (Fig.2), correlacionando-se com a gravidade desta.⁸⁰

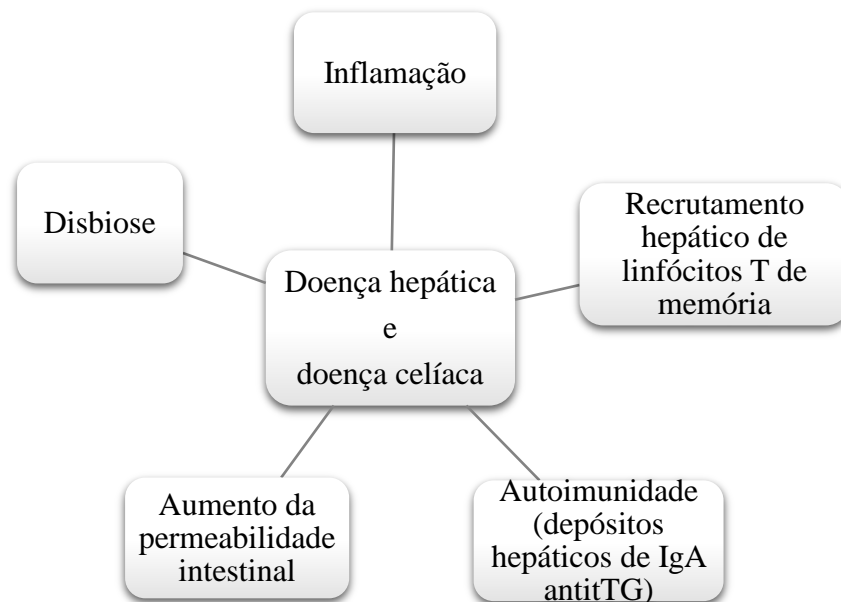


Figura 2: Fatores envolvidos na fisiopatologia da doença hepática associada a doença celíaca. (IgA anti-tTG - imunoglobulina A antitransglutaminase tecidual)

2.1.11. Doença renal

Uma meta-análise recente identificou um risco aumentado de doença renal nos doentes com DC, particularmente de nefropatia por IgA, nefropatia diabética e doença renal terminal.

A inflamação crónica característica da DC contribui para o aparecimento de doença renal, nomeadamente nefropatia diabética.

Os doentes com DC podem ter dificuldade em manter uma DSG equilibrada, frequentemente incluindo muitos alimentos de alto índice glicémico, o que potencia o desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina e doença cardiovascular e piora o controlo metabólico de doentes com DM concomitante. Acresce que a DM1 é frequentemente uma comorbilidade destes doentes, condicionando maior risco de nefropatia diabética.

Défices nutricionais decorrentes da mal-absorção associada à DC podem incluir défice de vitamina K, um fator demonstradamente importante na doença renal.

A nefropatia por IgA pode relacionar-se com lesão renal na DC por deposição desta imunoglobulina a nível do mesângio, à semelhança do que ocorre noutros tecidos. Acresce que os doentes com DC sobreexpressam recetores de transferrina na zona apical dos enterócitos, potenciando a reabsorção de IgA secretória do lúmen intestinal. Verifica-se ainda, em estudos com ratinhos, que o glúten pode exacerbar a nefropatia por IgA ao interagir com CD89, potenciando a formação de complexos de IgA1 e CD89 solúvel.⁸¹

2.2. Comorbidades

2.2.1. Diabetes *mellitus*

A diabetes *mellitus* tipo 1 é uma doença frequentemente associada a DC, sendo a prevalência de DC cinco a sete vezes superior nos doentes com DM1 do que na população geral,⁸² afetando 1,4% a 19,7% dos doentes com DM1.³¹ Relativamente à prevalência de DM1 na população adulta com DC, estima-se que atinja cerca de 5 a 7%.³³

Estima-se que cerca de 30% dos doentes com DC após o diagnóstico de DM1 apresentam sintomas de DC há pelo menos cinco anos. Apenas 8,5% dos doentes com ambas as doenças são diagnosticados primariamente com DC, possivelmente devido ao atraso no diagnóstico de DC por sua manifestação frustrante, associado à frequentemente exuberante e grave apresentação de DM1 (com cetoacidose diabética, por exemplo). Verificam-se dois picos de diagnóstico de DC em doentes com DM1: aos dez e aos quarenta e cinco anos de idade.⁸³

Os doentes portadores de ambas as doenças apresentam algumas particularidades, como o maior risco de apresentarem uma terceira doença autoimune, sendo a doença tiroideia autoimune a mais frequente; maior risco de défice de vitamina D e alterações ósseas em crianças; sintomas e serologia de DC possivelmente mais difíceis de controlar e níveis menores de colesterol total bem como de pressão arterial sistólica. Existem ainda resultados contraditórios sobre a prevalência de lesão de órgão-alvo (retinopatia ou nefropatia) nestes doentes e relativamente ao seu controlo metabólico.³¹ Estudos recentes indicam que a concomitância de DM (1 ou 2) nos doentes adultos com DC aumenta o risco de coronariopatia e hipertensão.⁸⁴

Fatores genéticos têm reconhecida importância nesta associação (Fig.3). A suscetibilidade a ambas as doenças encontra-se aumentada pelos haplótipos HLA-DQ2 e

DQ8, sendo que o primeiro está presente em cerca de 80% dos doentes com DC e o segundo está mais relacionado com o risco de DM1. No entanto, verifica-se que os genes de HLA classe II não explicam todo o risco de comorbidade de DM1 e DC, pelo que se considera que genes HLA classe I e de *loci* não-HLA,⁸² como PTPN22, CTLA4, RGS1, SH2B3,⁸⁵ TLA4 e a região IL-21,¹¹ também podem ter alguma importância na fisiopatologia desta associação.

O haplótipo estendido HLA-DRB1*03:01-DQB1*02:01-DQA1*05:01-B*08-C*07-A*01 é um dos mais comuns a nível europeu e de associação a doenças autoimunes, sendo que destes, HLA-C*07 e HLA-B*08 se encontram associados a uma maior suscetibilidade de DC e DM1, enquanto HLA-A*01 não. Acresce que HLA-C*07 pode estar presente com ou sem B*08, enquanto que o contrário não se verifica. Por outro lado, o haplótipo HLA-DRB1*15:01-DQB1*06:02 confere proteção contra DM1.⁸²

A variante de HLA classe I C*07 parece ter impacto nos mecanismos de imunidade inata, devido ao efeito *major* da interação de HLA-C e recetores de células *natural killer* imunoglobulinas *like* (KIRs) na inibição de células NK, evitando assim lesão de células autólogas saudáveis. Verifica-se, nos doentes com ambas as doenças em questão, combinações de KIRs e seus ligandos com fraca função inibitória, nomeadamente a combinação KIR2DL3-C1. Assim, a função das células NK, cuja população se encontra aumentada nos doentes com DC, é fracamente inibida, determinando lesão de células saudáveis, por exemplo a nível dos ilhéus de *Langerhans*, condicionando DM.⁸²

Um estudo identificou um alelo no *locus* D6S2223 que poderá conferir proteção contra DC, sendo muito menos frequente em doentes com DC e DM1 do que na população saudável.³³ A DM1 envolve mecanismos da imunidade inata e adaptativa (Fig.3), bem como alteração da permeabilidade intestinal.³¹ Na diabetes *mellitus* ocorrem alterações da motilidade intestinal, induzida por neuropatia autonómica relacionada com a hiperglicemia,

levando a obstipação, disfunção da barreira intestinal e disbiose (Fig.3). Num estudo recente realizado na República Checa, foram identificados em doentes com DC não tratada, bem como em doentes com DM, níveis serológicos elevados de marcadores de apoptose epitelial e lesão enterocítica. Acresce que se encontra características inflamatórias em biópsias entéricas de doentes com DM1.⁸⁶ Estes fenómenos são partilhados com a fisiopatologia de DC, podendo contribuir para a explicação da coexistência de DC e DM.

Estudos *in vitro* observaram que, após estimulação com proteínas do trigo, as células T de doentes com DM1 demonstram uma resposta proliferativa e próinflamatória mais marcada que as dos controlos, determinando que as células periféricas mononucleadas destes doentes secretam mais citocinas próinflamatórias. A nível jejunal, estudos *in vitro* verificaram que após estimulação com gliadina há aumento de densidade de células CD25 positivas em doentes com DM1. Acresce que, em estudos *in vivo*, num subgrupo de doentes com DM1, a administração rectal de glúten induziu a infiltração de linfócitos CD3 positivos e $T\gamma\delta$ na mucosa rectal. Estudos em ratinhos verificam que o glúten afeta também a imunidade inata, particularmente através de células dendríticas. Estudos em humanos concluem que a introdução de glúten na dieta antes dos três meses de idade e após os seis meses condiciona um risco aumentado da formação de anticorpos anti-insulina e da incidência de DM1 e que a introdução após os seis meses de idade aumenta o risco de aparecimento de outros autoanticorpos característicos da DM1 (antidescarboxilase do ácido glutâmico (GADA), antiproteína tirosina cinase *like* (IA-2A)).³¹ Verifica-se assim, que tal como na DC, o glúten pode ser indutor de fenómenos imunológicos, inclusive de autoimunidade, na DM1 (Fig.3).

A DM1 é uma doença autoimune fortemente associada a DC. Para além de ambas as doenças terem um substrato autoimune bem conhecido, verifica-se que a tolerância antigénica é também quebrada, em ambos os casos, a nível intestinal. Esta conclusão deriva da observação de recetores $\alpha 4\beta 7$ integrina, caracteristicamente intestinais, em linfócitos T

reativos a autoanticorpos da DM1, indicando uma origem intestinal destes. Acresce que estudos em animais indicam que a inibição deste recetor pode prevenir insulite.³³

Autoanticorpos anti-insulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico e antiproteína tirosina cinase *like*, são encontrados em alguns doentes com DC, não se sabendo se devido a fenómenos de autoimunidade generalizados ou como manifestação de insulite subclínica e possível evolução para DM1.³³

Anticorpos antiMICA foram detetados em doentes com DC, relacionando-se com risco aumentado de doenças autoimunes, particularmente DM1. A prevalência destes autoanticorpos parece ser maior na população pediátrica com DC, condicionando também um maior risco de doenças autoimunes concomitantes relativamente à população adulta com DC, sendo este risco superior aos controlos saudáveis dezasseis e dez vezes, respetivamente. Os níveis séricos destes autoanticorpos normalizam após um ano de evicção de glúten, indicando uma relação com a própria DC ao invés de com fenómenos de autoimunidade em geral (Fig.3).⁸⁷

A nível fisiopatológico, coloca-se a possibilidade de a sobreexpressão de moléculas de *stress* MICA após a interação entre enterócitos e moléculas “tóxicas” de gliadina no início da DC ou ainda em consequência do *stress* celular induzido por fenómenos de autoimunidade (como verificado na DM1 ou AR), com posterior apoptose celular mediada por células NK e NK *like*, possa induzir a produção de autoanticorpos antiMICA em indivíduos suscetíveis. Estes, por sua vez, perpetuam os fenómenos de autoimunidade e inflamação, contribuindo para uma lesão tecidular exacerbada e desenvolvimento precoce de doenças autoimunes. Acresce que na população pediátrica as doenças autoimunes são geralmente mais agressivas, facilitando este processo, o que pode explicar o maior risco verificado anteriormente.⁸⁷

Outro mecanismo possivelmente partilhado pela DC e DM, tipo 1 ou 2, que contribui para a sua associação, é a alteração da função da barreira intestinal (Fig.3), com entrada de componentes luminais possivelmente patogénicos, e que assim induzem alteração da função das células β do pâncreas ou mesmo insulite. Esta disfunção epitelial pode relacionar-se com a fisiopatologia da DC ou com a hiperglicemia mantida da DM, ou, ainda, no caso da DM2, em relação com o estado próinflamatório associado, com produção de $\text{TNF}\alpha$, PCR e IL-12.⁸⁶

Estudos em modelos animais com DM1 verificaram que, antes de períodos de hipoglicemia em ratos, ocorria aumento dos níveis de zonulina intracelular, o que se correlaciona com aumento da permeabilidade intestinal.³¹

Em estudos em ratinhos verificou-se também que a microbiota intestinal variava com a dieta (com ou sem glúten), sendo que naqueles cujas dietas continham glúten se verificava uma menor massa de células β nos ilhéus de *Langerhans*, pelo que se pode colocar a hipótese de que, tal como na DC, também na fisiopatologia de DM a microbiota intestinal e a disbiose desempenhe algum papel (Fig.3).³¹

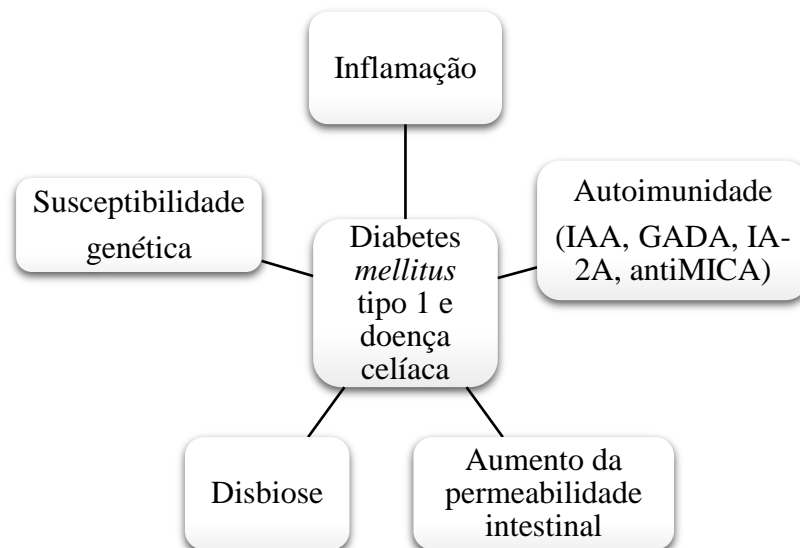


Figura 3: Fatores partilhados pela fisiopatologia de diabetes *mellitus* tipo 1 e da doença celíaca. (IAA - autoanticorpo anti-insulina, GADA - autoanticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico, IA-2A - autoanticorpo antiproteína tirosina cinase like, antiMICA - autoanticorpo anti MHC *class I polypeptide-related sequence A*)

2.2.2. Doença tiroideia

Considera-se que a doença tiroideia se manifesta em cerca de 10 a 15% dos doentes com DC,¹² tendo alguns estudos obtido resultados superiores,⁸⁸ e cerca de 2 a 4% dos doentes com tiroidite autoimune têm também DC.³³ A manifestação mais frequente é o hipotiroidismo subclínico,¹² mas um estudo recente observou um risco de eutiroidismo autoimune quatro vezes superior nos doentes com DC comparativamente a controlos saudáveis, um risco de hipotiroidismo superior nos doentes com DC e, surpreendentemente, um risco de hipertiroidismo não superior ao dos controlos nos doentes com DC.⁸⁸ A maioria dos casos de hipotiroidismo autoimune deve-se a doença de *Hashimoto*, que corresponde a 90% dos hipotiroidismos não devidos a défice de iodo.¹² Os doentes adultos e pediátricos com doença de *Hashimoto* apresentam uma prevalência de DC de 1,8% e 7,2%, respetivamente.⁸⁹

A nível genético verifica-se que os haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, que se encontram desproporcionalmente representados na população com DC, estão fracamente associados com tiroidite de *Hashimoto*, sendo a associação com Doença de *Graves* pouco clara.⁸⁸ O haplótipo DQA1*0501, parte do haplótipo estendido HLA-DRB1*03:01-DQB1*02:01-DQA1*05:01-B*08-C*07-A*01 que é associado a várias doenças autoimunes inclusive DC, parece condicionar suscetibilidade a doença de *Graves*.³³ Genes não-HLA, como o gene CTLA4, que codifica o antigénio 4 associado a linfócitos T citotóxicos, ou o *locus* IL-21, são associados tanto a DC como a tiroidite autoimune.^{11,88}

Fatores exógenos são também considerados importantes para a fisiopatologia de ambas as doenças e sua associação, como por exemplo o défice de vitamina D, aumento do *stress* oxidativo e disbiose intestinal.⁸⁹ Outro possível contribuinte para esta associação é o défice de selénio que surge como uma mal-absorção decorrente da DC não tratada, e que parece prejudicar a função tiroideia.³³

2.2.3. Doenças hepáticas autoimunes

As doenças hepáticas autoimunes associadas a DC têm caracteristicamente infiltrados hepáticos mononucleares e/ou eosinofílicos, acompanhados de autoanticorpos circulantes específicos, sendo que geralmente não melhoram com uma DSG isolada, necessitando terapêutica imunossupressora. Estas doenças incluem: hepatite autoimune, colangite autoimune, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária.⁷⁶

A prevalência estimada de HA na população com DC é de 1,6%, sendo a DC dez vezes mais prevalente na população com HA do que na população geral. Em ambas estas doenças encontram-se variantes específicas dos genes codificantes do HLA de classe II, ocorrendo fenómenos de ligação entre alguns dos haplótipos característicos de cada uma das doenças, por exemplo, entre HLA-B8-DR3 característico da HA e HLA-DQ2 encontrado na DC (e outras doenças autoimunes), constituindo um haplótipo estendido (ou seja, um conjunto de alelos, pertencentes a mais de dois *loci*, segregados em conjunto, devido a fenómenos de desequilíbrio de ligação) relativamente frequente na raça caucasiana.⁷⁶

Como foi referido verifica-se expressão hepática de tTG nos doentes com DC e hepatite tóxica, HA tipo 1 ou CEP em simultâneo, e sobreexpressão de ICAM-1, em provável relação com inflamação, fibrose e reparação tecidual.⁷⁶

Outro possível mecanismo de lesão hepática na DC prende-se com fenómenos de mimetismo molecular entre epitopos de bactérias intestinais (inclusive *Novosphingobium aromaticivorans*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma* e *Helicobacter pylori*) e a subunidade E2 do complexo piruvato cinase, com consequente reconhecimento pelos autoanticorpos antimitocôndria (AMA) característicos da CBP. A lesão de pequenos ductos biliares leva a retenção intrahepática de ácidos biliares e colestase. Este contacto pode ser facilitado pelo aumento da permeabilidade intestinal que ocorre na DC, com a qual a CBP - embora seja uma

doença rara - frequentemente coexiste. Acresce que ambas estas entidades envolvem haplótipos de HLA II específicos, aumento da função de células T α/β e diminuição da função de células Treg, bem como presença de autoanticorpos circulantes, podendo estes mecanismos fisiopatológicos em comum contribuir para a sua associação.⁷⁷

2.2.4. Comorbidades reumatológicas

Historicamente, considera-se que as doenças reumatológicas são mais comuns nos doentes com DC do que na população geral, nomeadamente oligoartropatia a nível axial e/ou da articulação sacroilíaca, com lesões não erosivas e não deformantes, semelhantes às de artrites enteropáticas.⁹⁰ No entanto, vários estudos obtiveram resultados contrários a esta associação, a nível da artrite reumatoide,^{12,87,91} ou controversos, a nível da artrite juvenil idiopática, estimando-se uma prevalência de 3 a 7% desta última entidade em crianças com DC.^{12,87,92}

Um estudo recente observou ainda uma prevalência superior de entesopatia subclínica em doentes com DC (40% nesta população, comparativamente com 10% nos controlos), não relacionada com a dieta nem com o nível sérico de anticorpos antiTG, manifestando-se principalmente a nível patelar.⁹⁰

O lúpus eritematoso sistémico é uma doença reumatológica autoimune, crónica e multissistémica, com várias semelhanças com a DC. Verifica-se que estas estão associadas, encontrando-se uma maior prevalência de DC nos doentes com LES,¹³ bem como um risco três vezes superior ao da população geral de um doente com DC desenvolver LES.²⁸

Identificaram-se variantes e polimorfismos em comum nos doentes com DC e com LES (Fig.4), nomeadamente HLA-B8 ou HLA-DR3, constituintes de um haplótipo frequentemente associado a HLA-DQ2, mais prevalente nos doentes com DC, LES ou deficiência de IgA do que na população em geral.²⁸

Considera-se ainda que esta associação pode relacionar-se com genes não-HLA implicados na resposta imune, que condicionam suscetibilidade a outras doenças autoimunes nos doentes com DC.¹³ Identificaram-se polimorfismos das regiões TNFAIP3, UBE2L3 e CLEC16A, associados tanto a DC, como a LES, como a deficiência de IgA, ou ainda o gene ETS1 que codifica um fator de transcrição que regula negativamente a diferenciação de linfócitos T *helper* 17 e de linfócitos B, conferem suscetibilidade para DC e LES (Fig.4).²⁸

Uma causa genética da associação com AJI é apoiada pela prevalência aumentada desta doença em familiares em primeiro grau de doentes com DC. O gene PTPN22 é um dos possíveis contribuintes, associando-se a suscetibilidade para DC, AJI e AR. A maioria dos doentes com AR apresenta o haplótipo HLA-DR4, associado ao alelo HLA-DQB1*0302 do DQ8 presente em cerca de 5% dos doentes com DC.¹² A região IL-21 é também encontrada na associação de DC com AR.¹¹

No entanto, os fatores genéticos não explicam a totalidade das associações, como se verifica pela baixa concordância entre gémeos monozigóticos e entre indivíduos da mesma etnia expostos a ambientes diferentes; acresce que, à semelhança da DC, a prevalência de doenças reumatológicas tem tido tendência a aumentar, em particular em mulheres na sexta década de vida, o que não pode ser explicado por evolução genómica. Assim, os fatores ambientais parecem ser de extrema importância na associação de LES e DC.¹³

Doentes com LES têm sido diagnosticados com deficiência de vitamina D (Fig.4). Possíveis causas apontadas para este déficit são a menor exposição à luz solar, variantes genéticas de recetores de vitamina D ou ainda o envolvimento da vitamina D nos mecanismos imunitários. Um estudo recente identificou um aumento da prevalência de déficit de vitamina D num subgrupo de doentes com DC que apresentava doenças autoimunes concomitantes, podendo esse déficit representar um fator de risco para LES e outras doenças autoimunes.¹³

A ativação crónica do sistema imunitário parece ser um fator patogénico em comum entre a DC e o LES. Encontraram-se níveis séricos elevados do recetor solúvel de IL-2, de CD8 solúvel (sCD8) e de ICAM-1 solúvel (sICAM), tanto em doentes com LES como DC. A IL-21, que se encontra aumentada nos doentes com DC, foi sugerida como um dos mecanismos subjacentes à associação a LES.¹³ O envolvimento da imunidade inata, com ativação de células dendríticas através de recetores *toll like*, com consequente produção de INF α , é outro mecanismo em comum às duas doenças (Fig.4).²⁸

Autoanticorpos semelhantes foram identificados, em vários estudos, em doentes com DC e LES (Fig.4). Anticorpos antinucleares e antiDNA de cadeia dupla (dsDNA), encontrados em doenças do tecido conjuntivo, inclusive LES, foram encontrados em doentes com DC, e anticorpos específicos do trato gastrointestinal foram encontrados em doentes brasileiros com LES, sendo que os níveis de EMA eram mais prevalentes nestes doentes do que nos controlos.¹³ Foi também identificada sobreexpressão do gene TMG2, que codifica a transglutaminase 2, em indivíduos saudáveis com níveis séricos de ANA elevados, sugerindo uma relação entre a autorreatividade da DC e fenómenos iniciais de lúpus.²⁸ Como foi mencionado, também se encontram autoanticorpos anti *MHC class I polypeptide-related sequence A* (antiMICA) nas fases iniciais de LES, ao contrário do que se verifica na associação de DC com outras autoimunes, em que estes autoanticorpos se parecem relacionar com a DC, desaparecendo após DSG.⁸⁷

Nas manifestações reumatológicas de DC, podemos suspeitar de envolvimento de TNF α , uma citocina próinflamatória sobreexpressa na DC, que desempenha um papel importante na fisiopatologia das espondilartropatias, merecendo esta via um estudo mais aprofundado.⁹⁰

À semelhança do que ocorre com a lesão cutânea por radiação UV, também a inflamação local em lesões de DH pode lesar queratinócios e assim expor autoantígenos, predispondo um indivíduo suscetível a fenómenos autoimunes de LES (Fig.4).²⁸

Como em outras comorbidades autoimunes da DC, considera-se que o aumento da permeabilidade intestinal poderá contribuir para o desenvolvimento de LES (Fig.4), através da facilitação da entrada de antígenos. O facto de o diagnóstico de DC tender a preceder o de LES apoia esta hipótese. O efeito da DSG, teoricamente protetor, é controverso.¹³

Tanto a DC como o LES são associados a disbiose (Fig.4), que no caso da LES se manifesta por um aumento de bactérias da espécie *Bacteroidetes*, mesmo após remissão da doença, e que no caso da DC envolve aumento de *Bacteroides* spp.¹³

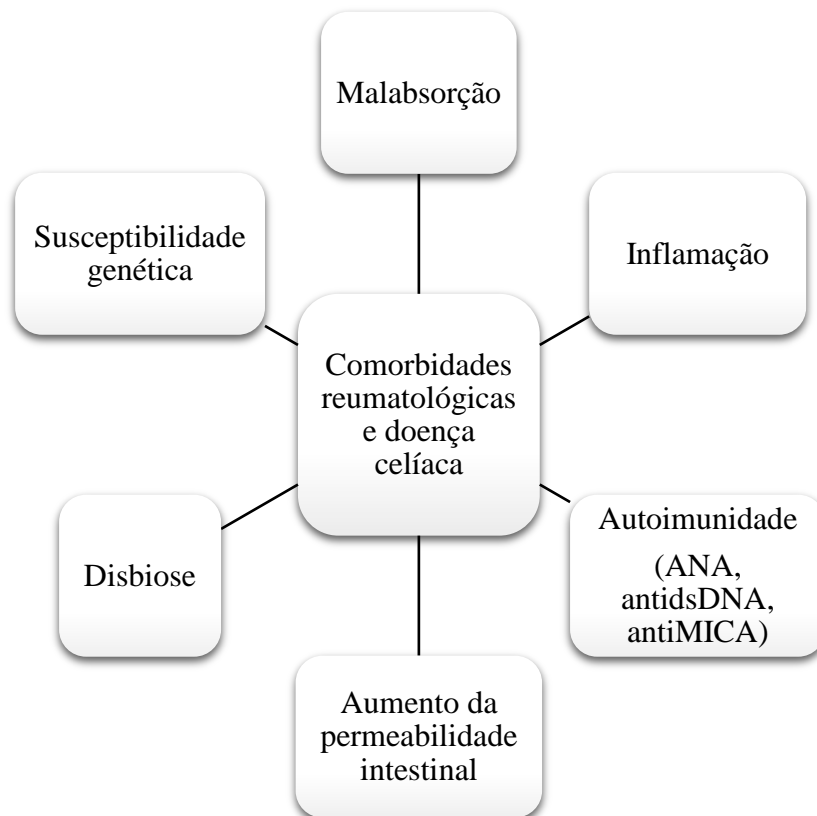


Figura 4: Fatores partilhados pela fisiopatologia da doença celíaca e das comorbidades reumatológicas que se lhe associam. (ANA - autoanticorpo antinuclear, antidsDNA - autoanticorpo anti DNA de cadeia dupla, antiMICA - autoanticorpo anti *MHC class I polypeptide-related sequence A*)

2.2.5. Deficiência de IgA

A deficiência de imunoglobulina A é uma imunodeficiência primária com um espectro clínico variado, podendo assumir formas assintomáticas, manifestar-se como infeções recorrentes, alergias ou ainda doenças autoimunes, inclusive DC e algumas das suas comorbidades (DM1, LES, AJI, anemia hemolítica autoimune e tiroidite de *Hashimoto*).⁹³ Esta comorbidade afeta cerca de 2% dos doentes com DC. Nos doentes com défice de IgA, o rastreio serológico de DC deve ser feito com recurso a imunoglobulinas G, pois o doseamento de imunoglobulinas A origina falsos negativos.⁹⁴

Os mecanismos imunogénicos da deficiência de IgA permanecem desconhecidos, verificando-se associação à região MHC, nomeadamente aos haplótipos HLA-B8, HLA-DR3 e HLA-DQ2, e polimorfismo das regiões IFIH1 (interferão induzido pela helicase 1) e CLEC16A,⁹³ TNFAIP3 e UBE2L3,²⁸ também associados à DC; o gene TNFRSF13B/TAC1 encontra-se mutado em 10% dos doentes com deficiência primária de IgA e embora se tenha estabelecido relação causal com a hipogamaglobulinémia, variantes deste gene influenciam o seu fenótipo e gravidade, sendo também associado a suscetibilidade a doenças autoimunes.⁹³

2.2.6. Síndrome do cólon irritável

A síndrome do cólon irritável é uma doença funcional crónica do trato gastrointestinal, cujos sintomas (dor ou desconforto abdominal, alteração do trânsito intestinal e noção de aumento do volume abdominal) podem ser confundidos com os de um subgrupo de doentes com DC, atrasando o diagnóstico e tratamento desta patologia.⁹⁵

Estima-se que 3% dos doentes com síndrome do cólon irritável tenham também DC.⁹ No entanto, uma meta-análise recente concluiu que cerca de 40% dos doentes adultos com DC apresentam estes sintomas, cinco vezes mais do que nos controlos saudáveis, sendo que a

DSG parece ter efeito benéfico sobre os sintomas, apesar de doentes aderentes à dieta rigorosa apresentarem ainda prevalência de 30% destes sintomas. Coloca-se a hipótese de que a presença destes sintomas nos doentes com DC se possa dever a coexistência com a doença, ingestão inadvertida de glúten ou fisiopatologia partilhada entre as duas doenças. Destacam-se os mecanismos de inflamação crónica da mucosa intestinal, presentes na DC e também em outras situações associadas a síndrome do colon irritável, como por exemplo a doença inflamatória intestinal ou após infeção por *Campilobacter*, verificando-se hipersensibilidade ao glúten e presença de autoanticorpos em alguns doentes com síndrome do colon irritável sem presença de lesão da mucosa. Coloca-se ainda a hipótese de ocorrer, em consequência da inflamação local, desregulação do sistema nervoso entérico e da sinalização no eixo entérico-cerebral, determinando dismotilidade intestinal em ambas as doenças.⁹⁵

2.2.7. Rosácea

A rosácea é uma doença cutânea crónica e comum que se associa a um risco aumentado de DC, verificando-se significância estatística deste risco apenas no sexo feminino.¹⁴

Foram identificados em doentes com rosácea e alopecia areata variações de alelos de HLA associados com suscetibilidade a doenças autoimunes, inclusive o alelo HLA-DQB1*02:01, também identificado em doentes com DC. Assim, um substrato genético em comum poderá explicar a associação entre estas doenças e a DC.^{96,12}

Um dos possíveis fatores de risco precipitante de rosácea é a deficiência de vitamina D, que, por se verificar também na DC, pode contribuir para esta associação.¹⁴

A identificação de mutações a nível do HLA do grupo II, envolvido nos processos de apresentação antigénica,⁹⁶ bem como a associação a várias doenças autoimunes (incluindo a

DC), e a identificação de autoanticorpos antinucleares (ANA) com níveis séricos significativamente elevados em metade dos doentes com rosácea, apontam para um mecanismo autoimune na fisiopatologia desta doença.¹⁴

O aumento da apresentação antigénica que advém do sobrecrecimento bacteriano a nível do intestino delgado nos doentes com rosácea e da disbiose intestinal envolvida na fisiopatologia da DC, potenciam fenómenos de mimetismo molecular entre autoantigénios e epitopos bacterianos intestinais. Fenómenos de autoimunidade contra os referidos autoantigénios que se encontrem na parede intestinal, podem proporcionar a exacerbação da resposta imunitária local ao glúten, facilitando o início da DC. Por outro lado, fenómenos de autoimunidade podem também contribuir para a inflamação crónica característica da DC.⁹⁶

2.2.8. Neuromielite óptica

Previamente, a neuromielite óptica, uma disfunção neurológica autoimune, neurodegenerativa e desmielinizante, caracterizada por episódios recorrentes de neurite óptica ou por mielite transversa longitudinalmente extensa, foi considerada mais uma das manifestações neurológicas da DC. Após a descoberta do autoanticorpo anti-aquaporina4, o biomarcador da neuromielite óptica, esta passou a ser reclassificada como uma comorbilidade pouco frequente da DC, bem como de muitas outras doenças autoimunes. Um estudo de *coorte* realizado no Reino Unido estima que afete cerca de 2% da população com DC,¹⁵ embora resultados de outros estudos não confirmem esta associação.⁶⁵ Assim, doentes com DC que se apresentem com sintomas de NO ou doentes com NO que se apresentem com sintomas gastrointestinais devem ser rastreados para NO ou DC, respetivamente.¹⁵

Coloca-se a hipótese de que a coexistência de DC e NO se relacione com o aumento da permeabilidade intestinal e conseqüente contacto com antigénios de *Clostridium*

perfringens semelhantes ao canal de água aquaporina-4. Assim, um fenómeno de mimetismo molecular poderá estar na base desta associação.¹⁵

2.2.9. Esclerose lateral amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica é uma doença neurodegenerativa autoimune, associada a muitas outras doenças autoimunes,¹⁶ cuja associação à DC é controversa.⁹⁷ Embora se coloque a hipótese de existirem fatores genéticos causais em comum, verifica-se que não há associação a variantes do HLA na esclerose lateral amiotrófica.¹⁶

2.2.10. Esquizofrenia

A associação de DC com esquizofrenia é controversa, estimando-se que possa afetar até 3% da população com DC.¹⁷ No entanto, verificou-se que um subgrupo de doentes com esquizofrenia pode manifestar sensibilidade ao glúten sem critérios de DC, não apresentando anticorpos antiTG e anti gliadina desaminada nem envolvimento da imunidade adaptativa, apesar de haver da imunidade inata. Assim, a causa da maior prevalência desta psicose na DC ainda não é conhecida.⁹⁸

Discussão e Conclusões

A doença celíaca é a enteropatia autoimune mais comum a nível mundial. A sua apresentação clínica é variável e multissistémica, sendo o diagnóstico no adulto feito maioritariamente no contexto de complicações ou comorbidades.

Trata-se de uma doença multifatorial que assenta na interação de fatores genéticos e ambientais, salientando-se o contacto com o glúten, com envolvimento da imunidade adaptativa e inata e uma componente autoimune.

Os haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 da classe II do MHC, haplótipos de HLA de classe I, alelos segregados com estes por fenómenos de desequilíbrio de ligação, bem como vários *loci* não HLA condicionam risco de desenvolver DC, encontrando-se também relacionados com risco de várias das complicações e comorbidades.

O papel de citocinas próinflamatórias, nomeadamente $INF\gamma$, $INF\alpha$, $TNF\alpha$ e várias interleucinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-17, IL-18 e IL-21), da inflamação crónica, da inflamação local e de linfócitos T aberrantes é comum à fisiopatologia da DC e de várias das suas complicações e comorbidades.

Fenómenos de autoimunidade, após expansão clonal e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos secretores de autoanticorpos, são implicados na fisiopatogénese de DC e suas complicações e comorbidades. Mimetismo molecular entre autoantígenos e peptídeos do glúten ou antígenos bacterianos pode justificar alguns destes fenómenos de autoimunidade, podendo ser facilitado pela disbiose verificada na DC e em algumas das suas complicações e comorbidades.

Na DC não tratada, a lesão característica da mucosa intestinal, nomeadamente a atrofia vilositária e hipertrofia das criptas, condiciona frequentemente mal-absorção intestinal, e é

causa de deficiência de vários micronutrientes intestinal, causa de deficiência de micronutrientes, que têm sido implicados na fisiopatologia de várias complicações e comorbidades da DC, contribuindo também para o aumento da permeabilidade intestinal que pode facilitar a translocação de substâncias patogénicas ou antigénios do lúmen intestinal para a circulação.

De entre as complicações e comorbidades classicamente listadas, estudos recentes sugerem uma ausência de associação da DC com esclerose múltipla, mielite inflamatória de causa desconhecida, pré-eclâmpsia, abortos de repetição, defeitos do tubo neural, carcinomas gástrico, colorrectal, hepático ou pancreático, mieloma múltiplo, leucemia linfocítica, bem como tumores sólidos.

A associação com DC mantém-se controversa nos casos de cardiomiopatia dilatada, esclerose lateral amiotrófica, esquizofrenia, infertilidade feminina e masculina, risco cardiovascular e linfoma de *Hodgkin*.

Algumas doenças classicamente listadas como complicações da DC, inclusive alopecia areata, psoríase e estomatite aftosa recorrente, poderão ser mais corretamente caracterizadas como comorbidades, visto a DSG não resultar em melhoria na maioria dos doentes nem se estabelecer uma relação causal plausível na fisiopatologia destas, podendo estas doenças surgir na ausência de DC.

Não foram encontrados na pesquisa realizada artigos com os critérios pretendidos que abordassem a associação de DC com várias complicações e comorbidades: *miastenia gravis*, vasculite, pericardite recorrente, macroamilasémia, aumento da velocidade de sedimentação, síndrome de *Sjögren*, doença de *Addison*, doenças hemocitopénicas autoimunes, síndrome de *Down*, e defeitos cardíacos congénitos.

Foram limitantes da nossa revisão a falta de estudos recentes direcionados à fisiopatologia das doenças e associações abordadas. Esta falta deve-se, em parte, ao pequeno número de casos conhecidos em que se verificam algumas das associações mencionadas. Todavia, o envolvimento multifatorial e a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos especulativamente envolvidos podem contribuir também para esta situação. Igualmente a maioria dos estudos encontrados na pesquisa que realizámos foram estudos observacionais, permitindo apenas estabelecer relação de associação e não de causalidade. Aliás, a heterogeneidade dos tipos de estudos incluídos, no que se refere à metodologia e populações incluídas podem igualmente ser fatores confundentes.

Concluimos que os principais fatores e respetivas vias fisiopatológicas da doença celíaca, nomeadamente fatores genéticos, inflamação e autoimunidade, alteração da permeabilidade intestinal e disbiose, bem como consequências da doença celíaca, como a mal-absorção e disfunção hormonal, são partilhados pela fisiopatologia das suas principais comorbidades e complicações. A influência de cada um destes fatores varia entre as diferentes entidades estudadas.

Como possíveis áreas de estudo no futuro, sugerimos, por exemplo: as causas do dimorfismo sexual verificado a nível da mal-absorção, anemia, baixa estatura e rosácea verificado nos doentes com DC; o impacto da suplementação com cálcio e vitamina D no tratamento e prevenção de doentes com DC e distúrbios do osso; o efeito de micronutrientes na infertilidade feminina e nas complicações obstétricas; o benefício do rastreio de DC em grávidas e outras populações de risco; o envolvimento de citocinas proinflamatórias na fisiopatologia da DC e das suas complicações e comorbidades, por exemplo, do TNF α a nível de manifestações reumatológicas, no sentido da identificação de alvos terapêuticos em comum; a importância de fatores ambientais na fisiopatologia de DC e suas complicações e comorbidades; a epidemiologia, prevalência e risco das complicações e comorbidades da DC

sobre as quais há controvérsia; a epidemiologia e a fisiopatologia da associação de DC com as suas complicações e comorbidades não abordados nesta revisão.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Rui Gradiz e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto por terem aceite orientar a realização deste trabalho e pela disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas e correção científica.

Agradeço à minha família e amigos pelo apoio que prestaram.

Bibliografia

1. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S57-67.
2. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Maki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(9):1217-25.
3. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S47-51.
4. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity* 2012;36(6):907-19.
5. Tucci F, Astarita L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Ben Hariz M, Bilbao JR, Boudraa G, Boukthir S, Costa S, Djurusic V, Hugot JP, Irastorza I, Kansu A, Kolacek S, Magazzu G, Micetic-Turk D, Misak Z, Roma E, Rossi P, Terzic S, Velmishi V, Arcidiaco C, Auricchio R, Greco L. Celiac disease in the Mediterranean area. *BMC Gastroenterol* 2014;14:24.
6. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006;119(4):355.e9-14.
7. Green PHR, Lebowhl B, Greywoode R. Celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*;135(5):1099-1106.
8. Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22(4):613-21.
9. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, Gonzalez A, Krabshuis JH, LeMair A. World

Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(2):121-6.

10. Schumann M, Kamel S, Pahlitzsch ML, Lebenheim L, May C, Krauss M, Hummel M, Daum S, Fromm M, Schulzke JD. Defective tight junctions in refractory celiac disease. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1258:43-51.

11. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18(42):6036-59.

12. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, Flodman P, Zone JJ. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun* 2008;31(2):160-5.

13. Dahan S, Shor DB, Comaneshter D, Tekes-Manova D, Shovman O, Amital H, Cohen AD. All disease begins in the gut: Celiac disease co-existence with SLE. *Autoimmun Rev* 2016;15(8):848-53.

14. Egeberg A, Hansen PR, Gislasen GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(4):667-72.e1.

15. Iyer A, Elson L, Appleton R, Jacob A. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity* 2014;47(3):154-61.

16. Turner MR, Goldacre R, Ramagopalan S, Talbot K, Goldacre MJ. Autoimmune disease preceding amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study. *Neurology* 2013;81(14):1222-5.

17. Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N, Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(2):82-90.

18. Dixit R, Lebwohl B, Ludvigsson JF, Lewis SK, Rizkalla-Reilly N, Green PH. Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males. *Dig Dis Sci* 2014;59(7):1509-12.
19. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015;21(23):7110-9.
20. Diaz-Redondo A, Miranda-Bautista J, Garcia-Lledo J, Gisbert JP, Menchen L. The potential usefulness of human leukocyte antigen typing for celiac disease screening: A systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107(7):423-9.
21. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, Dannaeus A, Lindberg T, Lindquist B, Stenhammar L, Hernell O. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89(2):165-71.
22. Gianfrani C, Auricchio S, Troncone R. Adaptive and innate immune responses in celiac disease. *Immunol Lett* 2005;99(2):141-5.
23. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007;117(1):41-9.
24. Sharma A, Liu X, Hadley D, Hagopian W, Liu E, Chen WM, Onengut-Gumuscu S, Simell V, Rewers M, Ziegler AG, Lernmark A, Simell O, Toppari J, Krischer JP, Akolkar B, Rich SS, Agardh D, She JX. Identification of Non-HLA Genes Associated with Celiac Disease and Country-Specific Differences in a Large, International Pediatric Cohort. *PLoS One* 2016;11(3):e0152476.
25. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, Romanos J, Dinesen LC, Ryan AW, Panesar D, Gwilliam R, Takeuchi F, McLaren WM, Holmes GK, Howdle PD, Walters JR, Sanders DS, Playford RJ, Trynka G, Mulder CJ, Mearin ML, Verbeek WH, Trimble V, Stevens FM, O'Morain C, Kennedy NP, Kelleher D, Pennington DJ, Strachan DP, McArdle WL, Mein CA, Wapenaar MC, Deloukas P, McGinnis R, McManus R,

Wijmenga C, van Heel DA. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 2008;40(4):395-402.

26. Ostensson M, Monten C, Bacelis J, Gudjonsdottir AH, Adamovic S, Ek J, Ascher H, Pollak E, Arnell H, Browaldh L, Agardh D, Wahlstrom J, Nilsson S, Torinsson-Nalwai A. A possible mechanism behind autoimmune disorders discovered by genome-wide linkage and association analysis in celiac disease. *PLoS One* 2013;8(8):e70174.

27. Kumar V, Wijmenga C, Withoff S. From genome-wide association studies to disease mechanisms: celiac disease as a model for autoimmune diseases. *Semin Immunopathol* 2012;34(4):567-80.

28. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Chowdhary V, Murray JA, Simard JF. Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. *J Rheumatol* 2012;39(10):1964-70.

29. Hunt KA, McGovern DP, Kumar PJ, Ghosh S, Travis SP, Walters JR, Jewell DP, Playford RJ, van Heel DA. A common CTLA4 haplotype associated with coeliac disease. *Eur J Hum Genet* 2005;13(4):440-4.

30. Rostami Nejad M, Ishaq S, Al Dulaimi D, Zali MR, Rostami K. The role of infectious mediators and gut microbiome in the pathogenesis of celiac disease. *Arch Iran Med* 2015;18(4):244-9.

31. Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients* 2015;7(9):7143-62.

32. Mullarky IK, Szaba FM, Kummer LW, Wilhelm LB, Parent MA, Johnson LL, Smiley ST. Gamma interferon suppresses erythropoiesis via interleukin-15. *Infect Immun* 2007;75(5):2630-3.

33. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23(4):464-83.

34. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3(2):150-162.
35. Sjoberg V, Sandstrom O, Hedberg M, Hammarstrom S, Hernell O, Hammarstrom ML. Intestinal T-cell responses in celiac disease - impact of celiac disease associated bacteria. *PLoS One* 2013;8(1):e53414.
36. Salvati VM, Mazzarella G, Gianfrani C, Levings MK, Stefanile R, De Giulio B, Iaquinto G, Giardullo N, Auricchio S, Roncarolo MG, Troncone R. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut* 2005;54(1):46-53.
37. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-94.
38. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007;82(11):996-1000.
39. Bai D, Brar P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PH. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(2):183-7.
40. Heikkila K, Pearce J, Maki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(1):25-34.
41. Sonti R, Lebwohl B, Lewis SK, Abu Daya H, Klavan H, Aguilar K, Green PH. Men with celiac disease are shorter than their peers in the general population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(9):1033-7.
42. Schett G, David JP. The multiple faces of autoimmune-mediated bone loss. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(12):698-706.

43. Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, van't Hof R, Ralston SH. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *N Engl J Med* 2009;361(15):1459-65.
44. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, Khashan AS, McCarthy F, Martinelli D, Fortunato F, Martinelli P. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):225-34.
45. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, Scambia G, Di Simone N. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update* 2014;20(4):582-93.
46. Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO. Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. *Arq Gastroenterol* 2014;51(2):144-50.
47. Dhalwani NN, West J, Sultan AA, Ban L, Tata LJ. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. *Gastroenterology* 2014;147(6):1267-74.e1; quiz e13-4.
48. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Celiac Disease in Women With Infertility: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2016;50(1):33-9.
49. Martin JR, Lieber SB, McGrath J, Shanabrough M, Horvath TL, Taylor HS. Maternal ghrelin deficiency compromises reproduction in female progeny through altered uterine developmental programming. *Endocrinology* 2011;152(5):2060-6.
50. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(46):5810-4.

51. Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, Aplin JD. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:16.
52. Heikkila K, Koskinen OA, Agarwal A, Tikkinen KA, Maki M, Kaukinen K. Associations of coeliac disease with coronary heart disease and cerebrovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(9):816-31.
53. Emilsson L, Lebwohl B, Sundstrom J, Ludvigsson JF. Cardiovascular disease in patients with coeliac disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2015;47(10):847-52.
54. Milisavljevic N, Cvetkovic M, Nikolic G, Filipovic B, Milinic N. Dilated cardiomyopathy associated with celiac disease: case report and literature review. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140(9-10):641-3.
55. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, Maseri A, Gasbarrini G. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105(22):2611-8.
56. Lerner A, Blank M. Hypercoagulability in celiac disease--an update. *Autoimmun Rev* 2014;13(11):1138-41.
57. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Tanratana P. Risk of venous thromboembolism in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(7):1240-5.
58. Krishnareddy S, Lewis SK, Green PH. Dermatitis herpetiformis: clinical presentations are independent of manifestations of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(1):51-6.
59. Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ, Zone JJ. Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. *J Invest Dermatol* 2015;135(2):623-625.

60. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S87-91.
61. Elbuluk N, Ezzedine K. Quality of Life, Burden of Disease, Co-morbidities, and Systemic Effects in Vitiligo Patients. *Dermatol Clin* 2017;35(2):117-128.
62. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2014;62(3):205-15.
63. Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol* 2012;11(2):59-64.
64. Isikay S, Kocamaz H. THE NEUROLOGICAL FACE OF CELIAC DISEASE. *Arq Gastroenterol* 2015;52(3):167-70.
65. de Oliveira P, de Carvalho DR, Brandi IV, Pratesi R. Serological prevalence of celiac disease in Brazilian population of multiple sclerosis, neuromyelitis optica and myelitis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:125-8.
66. Forbess LJ, Gordon JK, Doobay K, Bosworth BP, Lyman S, Davids ML, Spiera RF. Low prevalence of coeliac disease in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study of a registry cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(5):939-43.
67. Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Association between epilepsy and systemic autoimmune diseases: A meta-analysis. *Seizure* 2016;41:160-6.
68. Alaedini A, Okamoto H, Briani C, Wollenberg K, Shill HA, Bushara KO, Sander HW, Green PH, Hallett M, Latov N. Immune cross-reactivity in celiac disease: anti-gliadin antibodies bind to neuronal synapsin I. *J Immunol* 2007;178(10):6590-5.
69. Chin RL, Tseng VG, Green PH, Sander HW, Brannagan TH, 3rd, Latov N. Multifocal axonal polyneuropathy in celiac disease. *Neurology* 2006;66(12):1923-5.

70. van Hees NJ, Van der Does W, Giltay EJ. Coeliac disease, diet adherence and depressive symptoms. *J Psychosom Res* 2013;74(2):155-60.
71. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(5):540-51.
72. Leslie LA, Lebwohl B, Neugut AI, Gregory Mears J, Bhagat G, Green PH. Incidence of lymphoproliferative disorders in patients with celiac disease. *Am J Hematol* 2012;87(8):754-9.
73. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(38):e1612.
74. Elfstrom P, Granath F, Ekstrom Smedby K, Montgomery SM, Askling J, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(5):436-44.
75. Malamut G, Chandesris O, Verkarre V, Meresse B, Callens C, Macintyre E, Bouhnik Y, Gornet JM, Allez M, Jian R, Berger A, Chatellier G, Brousse N, Hermine O, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease: a large retrospective study. *Dig Liver Dis* 2013;45(5):377-84.
76. Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis* 2016;48(2):112-9.
77. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Gut-liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7(3):253-61.

78. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):663-70.
79. Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, Papa RE, Ferretti F, Alterio A, Diamanti A. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs* 2012;14(1):35-41.
80. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49(6):1877-87.
81. Wijarnprecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Thamcharoen N, Pachariyanon P, Nakkala K, Cheungpasitporn W. Celiac disease and the risk of kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016;48(12):1418-1424.
82. Smigoc Schweiger D, Mendez A, Kunilo Jamnik S, Bratanic N, Bratina N, Battelino T, Brecelj J, Vidan-Jeras B. Genetic risk for co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease is modified by HLA-C and killer immunoglobulin-like receptors. *Tissue Antigens* 2014;84(5):471-8.
83. Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, Aanstoot HJ, Winterdijk P, van Setten PA, von Blomberg BM, Mulder CJ, Simsek S. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *Eur J Intern Med* 2013;24(5):456-60.
84. Kylokas A, Kaukinen K, Huhtala H, Collin P, Maki M, Kurppa K. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation. *BMC Gastroenterol* 2016;16(1):76.

85. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, Howson JM, Stevens H, McManus R, Wijmenga C, Heap GA, Dubois PC, Clayton DG, Hunt KA, van Heel DA, Todd JA. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008;359(26):2767-77.
86. Hoffmanova I, Sanchez D, Habova V, Andel M, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H. Serological markers of enterocyte damage and apoptosis in patients with celiac disease, autoimmune diabetes mellitus and diabetes mellitus type 2. *Physiol Res* 2015;64(4):537-46.
87. Lopez-Vazquez A, Mozo L, Alonso-Arias R, Suarez-Alvarez B, Vidal-Castineira JR, Arranz E, Volta U, Bousono C, Lopez-Hoyos M, Rodrigo L, Lopez-Larrea C. Autoantibodies against MHC class I polypeptide-related sequence A are associated with increased risk of concomitant autoimmune diseases in celiac patients. *BMC Med* 2014;12:34.
88. Sun X, Lu L, Yang R, Li Y, Shan L, Wang Y. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(12):e0168708.
89. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campenni A, Alibrandi A, De Luca F, Wasniewska M. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol* 2017;176(2):133-141.
90. Atteno M, Costa L, Tortora R, Cozzolino A, Del Puente A, Caso F, Sfriso P, Scarpa R, Ciacci C. The occurrence of lower limb enthesopathy in coeliac disease patients without clinical signs of articular involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(5):893-7.
91. Francis J, Carty JE, Scott BB. The prevalence of coeliac disease in rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(12):1355-6.
92. Nisihara R, Skare T, Jardim AC, Utiyama SR. Celiac disease autoantibodies in juvenile idiopathic arthritis. In. *Rheumatol Int.* Germany; 2017, 323-324.

93. Giza S, Kotanidou E, Papadopoulou-Alataki E, Antoniou MC, Maggana I, Kyrgios I, Galli-Tsinopoulou A. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in Greek children and adolescents with type 1 diabetes. *World J Pediatr* 2016;12(4):470-476.
94. Mozo L, Gomez J, Escanlar E, Bousono C, Gutierrez C. Diagnostic value of anti-deamidated gliadin peptide IgG antibodies for celiac disease in children and IgA-deficient patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(1):50-5.
95. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):359-65.e1.
96. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, Kiefer AK, Tian C, Eriksson NK, Hinds DA, Tung JY. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol* 2015;135(6):1548-1555.
97. Ludvigsson JF, Mariosa D, Lebowhl B, Fang F. No association between biopsy-verified celiac disease and subsequent amyotrophic lateral sclerosis--a population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2014;21(7):976-82.
98. Lachance LR, McKenzie K. Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2014;152(2-3):521-7.