

## Case Report/Caso Clínico

# Celiac Disease and pregnancy: case report Doença Celiaca e gravidez: um caso clinico

Daniela Freitas\*, Carla Ramalho\*\*, Mariana Guimarães\*\*, Isabel Castro\*\*\*

*Serviço de Ginecologia e Obstetrícia,  
Serviço de Hematologia Clínica Hospital de São João, E.P.E., Porto-Portugal*

### ABSTRACT

Iron deficiency anemia is frequent during pregnancy. If there is no response to oral iron therapy an inquiry should be performed, including the search for gastrointestinal symptoms.

The authors present the case of a 32-year old pregnant woman who during pregnancy developed an iron deficiency anemia refractory to oral iron therapy. Clinical investigation led to the diagnosis of Celiac Disease. After institution of a gluten free diet and keeping intravenous iron supply there was a significant improvement of the hemoglobin values.

**Keywords:** Keywords: celiac disease, pregnancy, iron deficiency anemia, fetal growth restriction

### INTRODUÇÃO

A Doença Celiaca é uma doença auto-imune na qual existe intolerância permanente ao glúten presente na dieta. Resulta da interacção entre factores imunológicos, genéticos e ambientais. Estima-se que a sua prevalência seja de 1% na população<sup>1</sup>. O seu diagnóstico pode ser feito em qualquer idade, não sendo actualmente considerada uma síndrome de má absorção circunscrita à infância. O interesse do seu diagnóstico durante a gravidez resulta de um risco aumentado de complicações associadas, nomeadamente abortamentos de repetição, restrição de crescimento fetal, parto pré-termo e anemia ferropénica.

O presente artigo descreve o caso de uma grávida com anemia ferropénica refractária à terapêutica com ferro que

foi referenciada a um hospital com apoio perinatal diferenciado por suspeita de malformação renal fetal e à qual, após investigação etiológica da anemia ferropénica foi efectuado o diagnóstico de Doença Celiaca.

### CASO CLÍNICO

Gestante de 32 anos, caucasiana, G2 P1 (parto pré-termo às 32 semanas de gestação após acidente de viação), foi referenciada à Consulta de Diagnóstico Pré-Natal do Hospital de São João por detecção de hidronefrose fetal unilateral em ecografia de rotina. Tratava-se de uma mulher saudável apenas com história de queixas dispépticas crónicas com evolução prolongada e de anemia em gravidez anterior.

Nessa consulta às 26 semanas de gestação realizou ecografia obstétrica que revelou um feto do sexo masculino no percentil 50, hidronefrose (pelve renal direita e esquerda com 19,3mm e 11,3mm, respectivamente) e líquido amniótico em quantidade normal.

\* Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia

\*\* Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia

\*\*\* Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia Clínica

Apresentava também uma anemia microcítica/hipocrômica (Hb:8,9g/dL; VCM:65,9fL; HCM:19,6pg/dL), refractária ao ferro oral pelo que foi orientada para a Consulta de Doenças Hematológicas e Gravidez. No decurso da investigação da anemia encontraram-se os seguintes valores: ferritina 55,60ng/mL (VR:6,9-282,5ng/mL), receptor solúvel da transferrina 4,08mg/mL (VR:0,83-1,76mg/mL) e vitamina B12 159pg/mL (VR:157-1059pg/mL). Foi excluída a presença de traço talassémico. Foi instituída terapêutica com ferro oral fraccionado (meio comprimido de sulfato ferroso 325mg, 4x/dia) com fraca resposta (Hb:9,1g/dL, após 4 semanas). Por este motivo foi iniciada terapêutica com ferro endovenoso 2 vezes por semana e pedido um estudo alargado de anemia ferropénica que revelou a presença de anticorpos anti-células parietais, anticorpos IgA anti-gliadina e anticorpos IgA anti-transglutaminase tecidual positivos.

Perante a suspeita diagnóstica de Doença Celíaca e Gastrite Auto-Imune foi orientada para as Consultas de Gastroenterologia e Nutrição. Após instituição de dieta sem glúten, às 34 semanas de gestação, e mantendo a terapêutica com ferro oral fraccionado verificou-se aumento do valor de hemoglobina (Hb:11,2 g/dL).

O feto manteve sempre crescimento harmonioso no percentil 50; às 37 semanas, mantinha hidronefrose bilateral com pelve renal direita medindo 39mm e esquerda 17mm. O parto ocorreu por cesariana às 38 semanas e 6 dias por tentativa frustrada de indução do trabalho de parto. O recém-nascido do sexo masculino, 3255g de peso, Índice de Apgar 9/10 (1º e 5º minutos) foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. Ao 3º dia de vida realizou ecografia renovesical que revelou hidronefrose unilateral à direita com parênquima renal diminuído e renograma com função renal de 30,5% à direita, sem refluxo vesico-ureteral. Ao 10º dia de vida foi submetido a pieloplastia direita.

No puerpério os valores de hemoglobina materna mantiveram-se estáveis. Após o parto realizou endoscopia digestiva alta que revelou normalidade do esófago e estômago com apagamento das vilosidades duodenais. O exame histológico do material de biópsia confirmou o diagnóstico de Doença Celíaca.

## DISCUSSÃO

A Doença Celíaca (DC) resulta de uma resposta auto-imune inapropriada mediada por linfócitos T CD4+ contra o glúten ingerido por indivíduos geneticamente susceptíveis. No intestino delgado proximal, ao nível da lâmina própria e do epitélio ocorre um infiltrado crónico de células inflamatórias. As células T reactivas produzem citocinas que causam lesão tecidual com atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas e

activação e expansão de células B, que produzem anticorpos. A influência genética na patogénese desta doença é demonstrada pela sua ocorrência familiar. É necessária a presença de 2 alelos HLA, sem os quais a doença não ocorre: HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Contudo sabe-se que a maioria dos portadores destes alelos não desenvolvem a doença, pois estes aparecem em cerca de 30-40% da população geral<sup>2</sup>. Em casos de dúvida, a ausência destes alelos é importante pelo seu elevado valor preditivo negativo. Como factores ambientais com papel importante no desenvolvimento de DC têm sido referidos o efeito protector da amamentação e a relação da introdução do glúten com o desmame. Sabe-se que a introdução do glúten antes dos 4 meses está associado a risco aumentado do desenvolvimento da doença, enquanto que a introdução do glúten após os 7 meses está associado a risco mínimo. Contudo os factores protectores preponderantes parecem ser a introdução do glúten ainda durante a amamentação e uma maior duração da mesma<sup>3</sup>.

Estima-se que a prevalência da DC na população Ocidental seja cerca de 1% variando entre 1:80 a 1:140<sup>2</sup>. É mais frequente em pessoas de origem Europeia e 2 a 3 vezes mais frequente nas mulheres<sup>1</sup> por razões desconhecidas. Grande parte das pessoas afectadas permanece sem diagnóstico.

As manifestações clínicas dependem da idade em que é feito o diagnóstico. Na infância os achados clássicos de diarreia com fezes volumosas e fétidas, distensão abdominal e dificuldade na progressão estato-ponderal são frequentes. No adulto as manifestações podem ser subtis, com a diarreia como manifestação principal ocorrendo em menos de 50% dos casos<sup>4</sup>. Muitas vezes a suspeita diagnóstica surge no contexto da investigação de anemia ferropénica, independentemente da presença de sintomas gastrointestinais. Em pacientes assintomáticos com anemia ferropénica a prevalência de DC avaliada por testes serológicos varia entre 2,3% e 5,0%<sup>2</sup>. Em contraste, a prevalência de DC em pacientes sintomáticos com anemia ferropénica varia entre 10,3% e 15%<sup>2</sup> e em doentes com anemia ferropénica refractária à terapêutica, a prevalência é cerca de 20%<sup>5</sup>. A DC deve ser considerada em qualquer adulto a ser investigado por anemia ferropénica inexplicada incluindo mulheres na pré-menopausa<sup>2</sup>.

Estando a DC associada a um estado inflamatório crónico, o diagnóstico laboratorial de anemia ferropénica baseado no nível de ferritina tem um valor limitado pois esta pode estar normal<sup>6</sup>. Assim, tem maior utilidade o doseamento do receptor solúvel da transferrina que não é afectado pela inflamação.

No caso apresentado, apesar da positividade para anticorpos anti-células parietais que podia constituir um cofactor para a reduzida absorção de ferro<sup>7</sup> não havia evidência de gastrite na endoscopia digestiva alta.

Os testes serológicos são os mais usados para o diagnóstico de DC precedendo a realização de testes invasivos como a endoscopia digestiva alta e a biópsia duodenal. Os anticorpos mais sensíveis para o diagnóstico de DC são os da classe IgA (anticorpos anti-gliadina, anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual). Uma vez que, os anticorpos IgA anti-gliadina têm uma sensibilidade e especificidade inferiores a 90%, considera-se actualmente que o melhor rastreio de DC é feito pela detecção de anticorpos IgA anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual, que têm elevada sensibilidade (respectivamente 97% e 98%) e especificidade (~ 100%), em adultos<sup>8</sup>.

O diagnóstico definitivo de doença celíaca implica sempre a realização de uma biópsia duodenal que revele as características típicas, embora não patognomónicas, de linfocitose intraepitelial, hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades associada a uma resposta positiva à dieta sem glúten.

A necessidade da biópsia justifica-se uma vez que o tratamento assenta na eliminação total do glúten da dieta para toda a vida com consequentes implicações pessoais e sociais importantes. É fundamental o aconselhamento dietético e a avaliação de deficiências específicas em vitaminas e minerais. Geralmente a melhoria clínica ocorre em dias ou semanas, enquanto que a recuperação histológica pode levar meses ou anos.

A DC parece ser mais prevalente em indivíduos com doenças auto-imunes, nomeadamente Diabetes Mellitus tipo 1 e doença tiroideia ou hepática auto-imune, em relação à população geral<sup>2</sup>. Há também alguma evidência de que, quanto maior a duração da exposição ao glúten maior é o risco de surgirem doenças auto-imunes em indivíduos com doença celíaca<sup>9</sup>. Estes argumentos poderão explicar a positividade para os anticorpos anti-células parietais detectados nesta paciente e que podem constituir um co-factor para a reduzida absorção de ferro.

Relativamente à DC e gravidez este é um diagnóstico que importa considerar uma vez que há várias referências ao aumento da incidência de infertilidade<sup>10,11</sup>, abortamentos de repetição<sup>12,13,14,15</sup>, parto pré-termo<sup>15,16</sup>, restrição de crescimento fetal<sup>12,14,16,17</sup>, recém-nascido leve para a idade gestacional<sup>14,15,16</sup> em grávidas com DC. No entanto há um estudo de coorte com 5055 grávidas em que a prevalência de DC é 1:80 e que não revela essa associação<sup>18</sup>. Não se sabe se esta incidência mais elevada de fetos com restrição de crescimento ou leves para a idade gestacional está relacionada com a diminuição da capacidade materna de absorção dos nutrientes, ou se em alternativa, a própria placenta constitui um alvo auto-imune comprometendo a sua função<sup>19</sup>. Quanto à possível associação entre DC e defeitos congénitos há referência a um eventual aumento da incidência de defeitos do tubo neural secundária à má absorção de ácido fólico<sup>10</sup>. Não há referências a incidência aumentada de outro tipo de malformações, nomea-

damente malformações do sistema urinário.

Interessa realçar que em vários estudos a incidência de complicações obstétricas e de infertilidade na DC tratada é equivalente à da população geral<sup>12,13,15,16</sup> pelo que é importante considerar o diagnóstico de DC para que precocemente seja instituída uma dieta sem glúten que melhorará o desfecho materno e fetal na gravidez.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Green P, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43
- 2- American Gastroenterological Association (AGA) Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002
- 3- Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91:39-43
- 4- Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006;119:355.e9-355.e14
- 5- Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-421
- 6- Adamson JW. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (16th Edition) Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J (eds). McGrawHill; 2005:586-92
- 7- Hershko Chaim et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006;107:1673-1679
- 8- Rostom A et al. The Diagnostic Accuracy of Serologic Tests for Celiac Disease: A Systematic Review. *Gastroenterology* 2005;128:S38-S46
- 9- Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303
- 10- Bradley RJ, Rosen MP. Subfertility and gastrointestinal disease: 'unexplained' is often undiagnosed. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:108-17
- 11- Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, et al. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999;14:2759-2761
- 12- Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996;91:718-22
- 13- Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease. *Digestion* 1994;55:243-6
- 14- Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:3-7
- 15- Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, Lamberti A, Budillon G, Nardone G, Greco L. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000;46:332-335
- 16- Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Celiac Disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:454-463
- 17- Sheiner EK, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;129:41-45
- 18- Greco L, Veneziano A, Di Donato L, et al. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavorable outcome of pregnancy. *Gut* 2004;53:149-51
- 19- Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, Aplin JD. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009;7:16