

Relato de Caso: Doença Celíaca Recém-Diagnosticada Como Fator Agravante de Osteoporose em Mulher Idosa

apresentação de caso

RESUMO

Mulher de 63 anos procurou endocrinologista para seguimento de osteoporose. Densitometria óssea revelava $T_{L1-L4} = -3,5$ DP [Densidade mineral óssea (DMO): 0,766 g/cm²] e $T_{\text{colo fêmur}} = -2,4$ DP (DMO: 0,716 g/cm²). Em uso de cálcio e vitamina D há 2 anos. Hipotireoidismo há 5 anos em uso de levotiroxina. Introduzido alendronato 70 mg/semana com ganho significativo de massa óssea no primeiro ano (6,1%, igualmente em coluna e colo de fêmur). Após 5 anos de seguimento, paciente passou a apresentar emagrecimento, anemia e piora dos níveis densitométricos (perda de 12,6% em coluna lombar e 20,9% em colo de fêmur). Anamnese revelou quadro de diarreia intermitente há 2 anos, levando à suspeita de doença celíaca. Pesquisa de anticorpos anti-gliadina e anti-endomísio resultou positiva: 25,3 U/mL (< 20) e 1/5 U/mL (VR: negativo), respectivamente. Bioquímica óssea mostrava cálcio e fósforo normais, paratormônio aumentado: 283 pg/mL (10-65) e marcadores de reabsorção óssea aumentados, sugerindo hiperparatireoidismo secundário à síndrome mal-absortiva. Após 1 ano de dieta isenta de glúten, houve melhora dos sintomas mal-absortivos e importante aumento de DMO (47,3% em coluna lombar e 31,6% em colo de fêmur), reforçando o diagnóstico de doença celíaca como fator agravante de osteoporose nesta paciente. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1127-1132)

Descritores: Osteoporose; Doença celíaca; Hiperparatireoidismo secundário; Síndrome mal-absortiva; Cálcio

**Camila C. Pereira
Pedro Henrique S. Corrêa
Alfredo Halpern**

*Serviço de Endocrinologia e
Metabologia do Hospital das
Clínicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de
São Paulo, SP.*

ABSTRACT

Case Report: Recently Diagnosed Celiac Disease as Aggravating Factor of Osteoporosis in Old Woman.

Sixty-three-year-old woman requested medical attention for osteoporosis. Bone densitometry revealed: $T_{\text{spine (L1-L4)}} = -3.5$ SD [Bone mineral density (BMD): 0.766 g/cm²]. $T_{\text{femoral neck}} = -2.4$ SD (BMD: 0.716 g/cm²). She has been in calcium and vitamin D supplementation for 2 years. She informed a 5-year-history of hypothyroidism in levothyroxine replacement. Alendronate sodium 70 mg/week was initiated with significant increase in BMD in the first year (6.1% equally in spine and femoral neck). After a 5-year follow-up, the patient presented with weight loss, anemia and decrease in BMD (12.6% in spine and 20.9% in femoral neck). Clinical history revealed intermittent diarrhea episodes for 2 years and the hypothesis of celiac disease was suspected. Anti-gliadin and anti-endomysium antibodies were positive: 25.3 U/mL (< 20) e 1/5 U/mL (RV: negative), respectively. Bone biochemical parameters revealed normal levels of calcium and phosphate, increased parathyroid hormone: 283 pg/mL (10-65) and increased levels of bone reabsorption markers, consistent with secondary hyperparathyroidism in response to malabsorptive syndrome. One year after gluten-free diet, patient improved of malabsorptive symptoms and gained BMD (47.3% in spine and 31.6% in femoral neck), confirming the hypothesis of celiac disease as aggravating factor of osteoporosis in this patient. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1127-1132)

*Recebido em 06/10/05
Aceito em 01/08/06*

Keywords: Osteoporosis; Celiac disease; Celiac sprue; Secondary hyperparathyroidism; Malabsorptive syndrome; Calcium

ADOENÇA CELÍACA ESTÁ entre as patologias gastrointestinais mais frequentes e possui quadro clínico bastante variável, sendo comuns formas subclínicas ou silentes. A osteoporose é uma de suas complicações mais frequentemente encontradas, podendo ser a única manifestação. Descreveremos, a seguir, o caso de uma paciente de 63 anos, cujo quadro prévio de osteoporose foi agravado por doença celíaca. A partir do diagnóstico e com a adoção de dieta isenta de glúten, houve melhora significativa dos índices densitométricos.

RELATO DO CASO

Paciente de 63 anos, feminina, branca, menopausada desde os 55 anos, nunca tendo feito uso de terapia de reposição hormonal estrogênica. Procurou serviço de endocrinologia para avaliação e seguimento de osteoporose. Vinha em uso de cálcio (1.000 mg de cálcio elementar/dia) e vitamina D (400 UI/dia) há 2 anos. Referia, ainda, hipotireoidismo de início há 5 anos após radioiodoterapia para tratamento de hipertireoidismo por bócio uninodular tóxico em uso de terapia

de reposição com levotiroxina 125 mcg/dia. Encontrava-se em bom estado geral. Peso inicial: 43,5 kg. Altura: 1,51 m. Índice de massa corporal: 19,1 kg/m².

A avaliação densitométrica inicial revelou densidade mineral óssea (DMO) de 0,766 g/cm² (índice T= -3,5 DP) em coluna lombar (L1-L4) e 0,716 g/cm² (índice T= -2,4 DP) em colo de fêmur, confirmando o diagnóstico de osteoporose. A fosfatase alcalina sérica era normal: 137 U/L (50–250 U/L) e a dosagem de cálcio na urina de 24 h revelava hipocalciúria: 22 mg/24h (0,5 mg/kg/24h, VR: 2–4 mg/kg/24h), apesar do uso regular da suplementação de cálcio e vitamina D. Creatinina sérica: 0,7 mg/dL (0,6–1,0 mg/dL). Hemoglobina (Hb): 12,2 g/dL (12,0–15,5 g/dL). Valor corpuscular médio (VCM): 84,0 fL (82,0–98,0 fL). Foi iniciado tratamento com alendronato de sódio 70 mg 1 vez/semana.

Após 1 ano do início da terapia com alendronato, a densitometria óssea revelava DMO de 0,813 g/cm² e 0,760 g/cm² em coluna lombar e colo de fêmur, respectivamente, correspondendo a um aumento significativo de 6,1% em coluna e 6,1% em colo de fêmur.

A paciente foi seguida por 5 anos sempre com difícil controle do hipotireoidismo, necessitando doses elevadas de levotiroxina (3–3,5 mcg/kg). Os níveis densitométricos mantiveram-se estáveis neste período (gráfico 1).

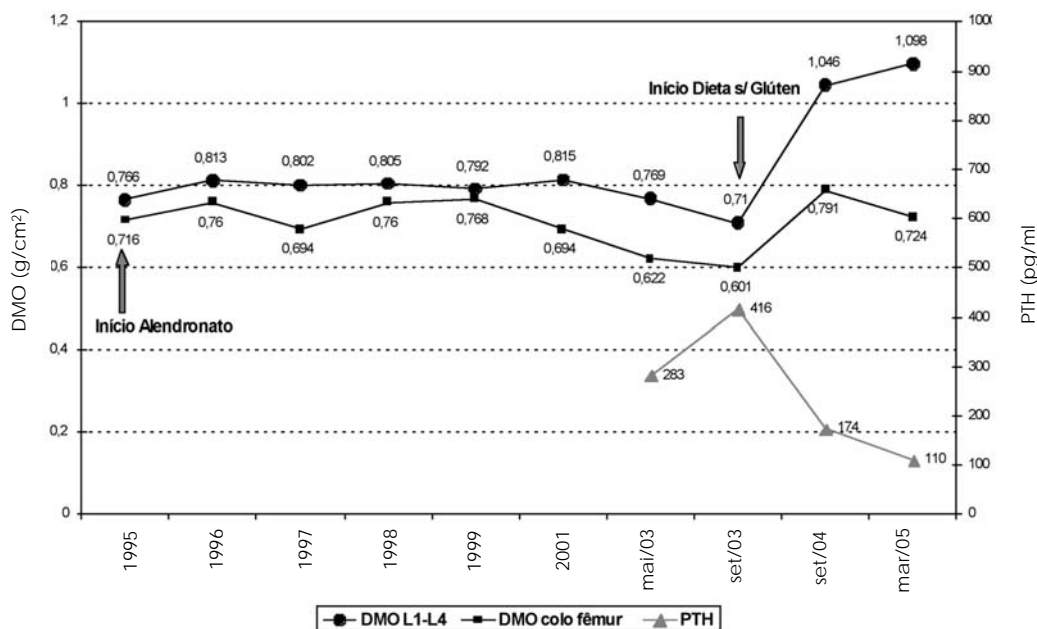


Gráfico 1. Evolução da densidade mineral óssea e PTH ao longo do acompanhamento.

A partir de então, a paciente começou a apresentar quadro de emagrecimento lento e progressivo (5 kg ao longo de 3 anos, aproximadamente), anemia microcítica (Hb: 9,7 g/dL; VCM: 64,0 fL) e queda dos índices densitométricos (DMO coluna lombar e fêmur: 0,710 g/cm² e 0,601 g/cm², respectivamente, correspondendo à perda de 12,6% em coluna lombar e 20,9% em fêmur), apesar da manutenção do uso de alendronato.

A presença de doenças neoplásicas foi amplamente investigada, porém a única anormalidade encontrada foi hepatomegalia homogênea à ultrasonografia de abdômen.

Exames relacionados à bioquímica óssea revelaram dosagem sérica de paratormônio (PTH) aumentada: 283 pg/mL (10–65 pg/mL), níveis séricos de cálcio e fósforo normais, fosfatase alcalina elevada: 324 U/L (50–250 U/L), dosagem de osteocalcina no limite superior da normalidade: 10,4 ng/mL (2,4–10,0 ng/mL), hidroxiprolina urinária elevada: 168 mg/24h (15–40 mg/24h) e função renal preservada.

Uma história clínica mais detalhada revelou queixa de episódios de diarreia intermitente havia cerca de 2 anos. Solicitada pesquisa de anticorpos anti-gliadina e anti-endomísio que mostraram-se positivas. Anticorpo anti-gliadina IgA (ELISA): 26,5 U/mL (< 20 U/mL). Anticorpo anti-gliadina IgG (ELISA): 25,3 U/mL (< 20 U/mL). Anticorpo anti-endomísio (imunofluorescência indireta): 1/5 U/mL (VR: negativo). Diante do quadro sugestivo de doença celíaca, a paciente foi orientada a manter dieta isenta de glúten. A paciente não foi submetida à realização de biópsia endoscópica de intestino delgado devido ao quadro de emagrecimento importante e estado geral bastante comprometido.

Após 1 ano do início da dieta, a paciente apresentava melhora do quadro malabsortivo com ganho de peso de 8,5 kg, queda dos níveis de PTH: 174 pg/mL, (10–65 pg/mL), normalização da fosfatase alcalina: 168 U/L (50–250 U/L) e melhora significativa dos parâmetros densitométricos (DMO coluna lombar e colo de fêmur: 1,046 g/cm² e 0,791 g/cm², respectivamente, correspondendo a ganho de 47,3% em coluna lombar e 31,6% em colo de fêmur) (gráfico 1).

Após o início do tratamento da doença celíaca, houve necessidade de redução na dose de levotiroxina e controle mais estável do hipotireoidismo, sugerindo que o componente disabsortivo da doença estaria prejudicando também a absorção do hormônio tireoideano.

Dois anos após início da dieta, os níveis de PTH eram ainda menores: 110 pg/mL (10–65 pg/mL), compatível com melhora parcial do quadro de hiperparatireoidismo secundário, e houve ganho significativo de massa óssea em coluna (+ 4,9%), mas não em colo de fêmur (-8,4%) (DMO coluna lombar e colo de fêmur: 1,098 g/cm² e 0,724 g/cm², respectivamente).

DISCUSSÃO

A doença celíaca está entre as patologias gastrointestinais mais comuns, com prevalência estimada de 1% na população geral (1).

Nos últimos anos, houve grande avanço no conhecimento desta patologia graças ao aprimoramento de marcadores sorológicos e o melhor entendimento das bases genéticas da doença.

Hoje sabemos tratar-se de doença de apresentação bastante variável, que vai desde as manifestações clássicas de dor abdominal e síndrome disabsortiva até sintomas inespecíficos e manifestações extraintestinais, como anemia ferropriva, infertilidade e emagrecimento (2). Alterações do metabolismo ósseo, com repercussão na densidade mineral óssea, têm sido descritas em grande número de casos e podem representar a única manifestação da doença. Em pacientes com doença celíaca recém-diagnosticada, a prevalência de osteoporose é de aproximadamente 28% na coluna e 15% no quadril (3).

A doença celíaca caracteriza-se por inflamação crônica da mucosa intestinal e atrofia vilosa decorrentes de resposta imunológica desencadeada por antígenos ambientais (proteínas relacionadas ao glúten presentes em grãos como trigo, centeio e cevada) em indivíduos geneticamente predispostos (HLA-DQ2 e HLA-DQ8) (1). É freqüente a associação de doença celíaca com outras patologias auto-imunes como diabetes melitus tipo 1 (5,4–7,4% dos casos), doenças auto-imunes da tireóide (5%) e alopecia aerata (2%). Também foram descritos casos de associação com doença de Addison e hipofisite (2).

Os marcadores sorológicos (anticorpos anti-gliadina, anti-transglutaminase e anti-endomísio) têm sido usados no rastreamento diagnóstico da doença celíaca. A pesquisa de anticorpos anti-gliadina IgA foi, durante muitos anos, o teste de rastreamento de eleição, mas atualmente a pesquisa de anticorpos anti-transglutaminase e anti-endomísio tem mostrado melhor sensibilidade e especificidade. Cerca de 2–4% dos portadores de doença celíaca podem apresentar de-

ficência seletiva de IgA, resultando em diagnósticos falso-negativos quando empregados testes baseados na pesquisa de anticorpos IgA. A dosagem quantitativa de IgA, bem como a utilização de ensaios de anticorpos IgG, tem ajudado a contornar este problema. O diagnóstico de certeza requer o achado de atrofia vilosa em biópsia endoscópica de intestino delgado e resolução do quadro após adoção de dieta isenta de glúten (2).

A osteoporose é uma das complicações mais frequentes da doença celíaca (1,4). West e cols. estudaram uma população de 7.550 pacientes entre 45 e 76 anos, dos quais 1,2% tinham anticorpo anti-endomísio positivo. Nestes pacientes, houve aumento do risco de osteoporose, avaliado pela densidade mineral óssea [OR: 3.1 (95% IC 1,3-7,2)] (5). Apesar da maior prevalência de osteoporose em portadores de doença celíaca, permanece controverso se estes pacientes apresentam maior risco de fratura (1). Sabe-se que pacientes com doença celíaca que apresentam sintomas clínicos de síndrome mal-absortiva têm quadros mais graves de osteoporose do que aqueles que apresentam quadro subclínico (4).

Os mecanismos que levam à perda de massa óssea são complexos e ainda não estão plenamente compreendidos (6). Nuti e cols., estudando 24 mulheres com diagnóstico de osteoporose e anticorpos anti-gliadina e anti-transglutaminase positivos, mostraram que estas pacientes apresentam níveis de 25(OH) vitamina D significativamente menores do que as não-portadoras de anticorpos, além de níveis significativamente maiores de PTH e marcadores urinários de reabsorção. Estas evidências sugerem um estado de elevada remodelação óssea em função de um quadro de hiperparatireoidismo secundário decorrente da má-absorção de cálcio e vitamina D (7). As deficiências de cálcio e vitamina D têm sido apontadas como os fatores mais importantes na patogênese da doença celíaca (8). O hipogonadismo, que pode estar presente por mecanismos auto-ímmunes ou pela própria desnutrição, é mais um fator que pode estar envolvido no processo (9,10). Estudos recentes apontam para a presença de citocinas pró-inflamatórias, entre elas IL-1, IL-6 e o sistema TNF, que participam no processo auto-ímmune da doença e contribuem para o aumento da reabsorção óssea via ativação de osteoclastos (9). Atualmente sabe-se que a leptina desempenha papel ativo no processo de remodelação óssea (9). Receptores de leptina são expressos por osteoblastos humanos e sua ativação leva à diferenciação destas células, bem como à inibição da atividade dos osteoclastos por aumento da síntese de osteoprotegerina (11,12). Sabe-se que a leptina correlaciona-se diretamente com

a massa adiposa e esta encontra-se frequentemente diminuída nestes indivíduos. Estudos comprovaram que portadores de doença celíaca ativa apresentam níveis reduzidos de leptina (13). Desta forma, o estado de hipoleptinemia destes pacientes seria mais um fator que atuaria prejudicando a remodelação óssea. Sugai e col., estudando o soro de pacientes com doença celíaca, demonstraram a presença de anticorpos contra estruturas antigênicas de condrócitos e da matriz extracelular. Especula-se que estes anticorpos possam desempenhar papel ativo na fisiopatologia das complicações ósseas relacionadas à doença celíaca (14). Em alguns pacientes, a inatividade física, por fraqueza e comprometimento do estado geral em função da doença, pode agravar a perda mineral óssea (4).

Não há consenso sobre quando iniciar a pesquisa de osteoporose em indivíduos com doença celíaca. Alguns preconizam o exame para todos ao diagnóstico. Esta indicação faz sentido na medida em que a doença celíaca pode cursar com anos de mal-absorção silente e, ao diagnóstico, um quadro de baixa densidade mineral óssea já pode estar instalado, de forma que a detecção precoce seguida de tratamento adequado resultariam em maior recuperação da massa óssea a longo prazo. No entanto, devemos considerar que o rastreamento para todos os indivíduos ao diagnóstico, além de custoso, pode revelar a doença em indivíduos jovens, em quem os efeitos terapêuticos (redução do risco de fratura), bem como os efeitos colaterais a longo prazo, não são bem estabelecidos (15). A *American Gastroenterological Association* recomenda a densitometria óssea para todos os adultos com doença celíaca, a ser realizada após 1 ano do início de dieta isenta de glúten (3).

O tratamento da doença celíaca, através de dieta isenta de glúten, é fundamental para a recuperação da massa óssea e prevenção de doenças relacionadas (6). Pacientes na faixa etária pediátrica frequentemente cursam com recuperação completa da densidade mineral óssea após início da dieta (16). Em adultos, a recuperação da massa óssea é significativa, porém parcial, e o incremento mais importante ocorre no início do tratamento, especialmente no primeiro ano (1,3). Isto sugere que haja um potencial limitado de ganho de massa óssea relacionado ao tratamento que se exaure com o tempo, restando outros fatores, entre eles os genéticos, a ingestão de cálcio e a idade da menopausa, que contam para a não-recuperação completa da massa óssea (17).

São poucos os estudos de intervenção terapêutica para osteoporose em portadores de doença celíaca. A suplementação de cálcio e vitamina D tem sido pre-

conizada por muitos especialistas com base em suas experiências pessoais, porém os estudos que avaliaram o impacto desta suplementação na densidade mineral óssea são ainda bastante limitados. Ainda não há estudos que definam o papel da terapêutica com bisfosfonatos ou calcitonina em pacientes com doença celiaca (6).

Não há evidências suficientes que sugiram a pesquisa de doença celiaca em todas as mulheres pós-menopausadas com baixa densidade mineral óssea, já que estudos recentes apontam para o fato de que a prevalência de doença celiaca neste grupo é semelhante à da população geral. O alto custo-benefício da investigação só se justifica quando há quadro clínico sugestivo de doença celiaca ou não-resposta às terapias convencionais para tratamento da osteoporose (18,19).

Relatamos o caso de uma mulher menopausada com quadro de osteoporose tratada por vários anos com terapêutica convencional cursando com perda de massa óssea apesar da terapia. O diagnóstico de doença celiaca foi feito quando surgiram sintomas de emagrecimento, anemia ferropriva e diarreia paralelamente à piora dos níveis densitométricos. Neste momento, a bioquímica óssea revelava intenso processo de remodelação, representado por altos níveis séricos de PTH, fosfatase alcalina e osteocalcina, bem como hidroxiprolina urinária elevada, sugerindo a vigência de um quadro de hiperparatireoidismo secundário decorrente da absorção inadequada de cálcio e vitamina D.

Uma vez que a paciente apresentava hepatomegalia homogênea à ultrassografia de abdômen, é importante ressaltar que pacientes com doença celiaca podem cursar com ampla gama de anormalidades hepáticas que vão desde elevações assintomáticas de transaminases e doença gordurosa não-alcoólica do fígado até hepatites autoimunes e cirrose biliar primária (20).

Devemos salientar que a paciente tinha outros fatores de risco para osteoporose, como a deficiência estrogênica da menopausa, a raça branca, o baixo peso e o hipertireoidismo prévio, mas não podemos deixar de considerar a doença celiaca como importante fator agravante.

Nosso diagnóstico de doença celiaca foi baseado no quadro clínico e na positividade dos anticorpos anti-gliadina e anti-endomísio. A paciente não foi submetida à biópsia endoscópica devido ao comprometimento de seu estado geral. Posteriormente, a melhora do quadro clínico disabsortivo e dos níveis densitométricos, bem como a queda do PTH após 1 ano de dieta isenta de glúten, veio a corroborar o diagnóstico. Assim como descrito na literatura, nossa paciente teve significativo ganho de massa óssea no primeiro ano de tratamento com posterior estabilização.

CONCLUSÃO

Descrevemos caso de doença celiaca em paciente idosa tendo, como uma de suas manifestações, o agravamento de quadro prévio de osteoporose, que respondeu à dieta isenta de glúten com melhora significativa dos parâmetros ósteo-metabólicos e densitométricos.

REFERÊNCIAS

1. Treem WR. Emerging concepts in celiac disease. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:552-9.
2. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23:464-83.
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:791-4.
4. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
5. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003;52:960-5.
6. Von Tirpitz C, Reinshagen M. Management of osteoporosis in patients with gastrointestinal diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:869-76.
7. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Int Med* 2001;250:361-6.
8. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:192-9.
9. Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:857-64.
10. Vestergaard P. Bone loss associated with gastrointestinal disease: prevalence and pathogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:851-6.
11. Gordeladze JO, Drevon CO, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, *de novo* collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002;85:825-36.
12. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200-19.
13. Blanco OA, Arranz SE, Garrote Andradas JA, Oyaguez UP, Calvo RC, Afonso FM. The tumor necrosis factor system and leptin in coeliac disease. *An Esp Pediatr* 2001;55:198-204.
14. Sugai E, Chernavsky A, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, Niveloni S, et al. Bone-specific antibodies in sera from patients with celiac disease: characterization and implications in osteoporosis. *J Clin Immunol* 2002;22:353-62.

15. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. **Gut** 2000;46(suppl1):1-8.
16. Kavac U, Yuce A, Kocac N, Demir H, Saltik I, Gurakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2003;37:434-6.
17. McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DA. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. **Gut** 1995;36:710-4.
18. Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC, Olivieri MB, Gomez Acotto C, Vega E, et al. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women? **Calcif Tissue Int** 2002;71:141-4.
19. Mather KJ, Meddings JB, Beck PL, Scott RB, Hanley DA. Prevalence of IgA-antiendomysial antibody in asymptomatic low bone mineral density. **Am J Gastroenterol** 2001;96:120-5.
20. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2004;2(2):107-1.

Endereço para correspondência:

Camila Canteiro Pereira
Rua Apinagés 1985, apto. 83
01258-001 São Paulo, SP
E-mail: camilacanteiro@uol.com.br