



## CASO CLÍNICO

# Púrpura trombocitopénica imune e doença celíaca: acaso?



**Lígia Peixoto<sup>a,\*</sup>, João Espírito Santo<sup>b</sup>, Gabriela Correia<sup>c</sup>,  
Gabriela Vinhas de Sousa<sup>a</sup> e José Manuel Braz Nogueira<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Serviço de Medicina I, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Medicina 3.3, Hospital Beatriz Ângelo, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Medicina, Hospital de Santo Espírito, Angra do Heroísmo, Portugal

Recebido a 14 de janeiro de 2014; aceite a 20 de fevereiro de 2014

Disponível na Internet a 24 de abril de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Púrpura  
trombocitopénica  
imune;  
Doença celíaca;  
Glúten;  
Autoimunidade

**Resumo** A doença celíaca é uma enteropatia autoimune crónica, relativamente frequente, despoletada por um agente ambiental (gliadina, componente do glúten), num indivíduo geneticamente predisposto. Estudos sugerem associação da doença celíaca com outras patologias autoimunes, mais frequentemente diabetes mellitus tipo 1, tiroidite autoimune, hepatite autoimune e síndrome de Sjögren. Estão descritos 12 casos de associação de doença celíaca e púrpura trombocitopénica imune. Relata-se o caso de uma doente de 24 anos com doença celíaca desde a infância a quem foi diagnosticada púrpura trombocitopénica imune, coincidente com a reintrodução de glúten na dieta, sugerindo a existência de um mecanismo imune comum.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### KEYWORDS

Immune  
thrombocytopenia  
purpura;  
Celiac disease;  
Gluten;  
Autoimmunity

**Immune thrombocytopenia purpure and celiac disease: Casualty?**

**Abstract** Celiac disease is a relatively common, chronic autoimmune disease, triggered by the environment (gliadin, a gluten compound) in a genetically predisposed patient. Some case reports and small series describe the association between celiac disease and others autoimmune disorders, mainly type 1 diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, autoimmune hepatitis and Sjögren syndrome. In the literature, there are 12 reports of an association between celiac disease and immune thrombocytopenic purpura. We report a case of a 24-years-old woman with

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [ligia.peixoto@yahoo.com.br](mailto:ligia.peixoto@yahoo.com.br) (L. Peixoto).

celiac disease since childhood, which developed immune thrombocytopenic purpura with the reintroduction of a gluten diet. We propose that the coexistence of these two disorders suggests a common immune mechanism.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A doença celíaca (DC), com uma prevalência de 0,5-1%, é uma doença autoimune caracterizada por inflamação da mucosa do intestino delgado com hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades.

Pode ser classificada de diferentes formas: 1) clássica com sintomas e sinais sugestivos de má absorção de nutrientes, associada a atrofia das vilosidades e com resoluções clínica e histológica após dieta isenta de glúten entre poucas semanas a alguns meses; 2) atípica em que prevalecem as queixas extraintestinais, embora a maioria dos pacientes apresente lesão grave da mucosa do intestino; 3) assintomática ou silenciosa clinicamente, embora existam alterações da mucosa intestinal; 4) latente com sintomas minor ou assintomática e sem alterações intestinais mesmo com dieta com glúten.

Não se conhece a sua etiologia, sabe-se, no entanto, que é mediada por fatores ambientais, genéticos e imunológicos.

Em relação aos primeiros existe uma associação evidente entre a DC e a gliadina, componente do glúten presente no trigo, na cevada, no centeio e, em pequenas quantidades, na aveia.

Quanto à componente genética há uma predisposição familiar (incidência até 10% em parentes de primeiro grau); a sua incidência varia amplamente em diferentes grupos populacionais e está associada aos haplotipos HLA DQ2 e DQ8<sup>1</sup>.

Fatores imunológicos também estão implicados na DC, com envolvimento dos sistemas imunes inato e adquirido<sup>2</sup>. Por um lado, constata-se a presença de anticorpos séricos (IgA antigliadina, IgA antiendomísio e IgA antitransglutaminase tecidual), embora não se saiba se são primários ou secundários à lesão tecidual; por outro lado a existência de péptidos da gliadina que interagem com células T específicas (parece haver semelhança entre esta proteína e alguns microorganismos entéricos), da qual resulta uma reação imunológica cruzada com consequente lesão tecidual intestinal<sup>3</sup>. É também de salientar que a remissão histológica, clínica e sérica após corticoterapia, mesmo se o doente continuar a ingerir glúten, apoia a existência de um componente imunológico.

A DC está associada a múltiplas doenças autoimunes nomeadamente à diabetes mellitus (DM) tipo 1<sup>4,5</sup>, tiroidite autoimune<sup>6,7</sup>, doença de Addison<sup>8</sup>, hepatite autoimune<sup>9</sup> e doenças reumatológicas<sup>10</sup>, embora não se conheça claramente o seu mecanismo subjacente.

Numa revisão da literatura apenas estão descritos 12 casos de associação entre DC e púrpura trombocitopénica imune (PTI)<sup>11-22</sup> e um caso de síndrome de Evans<sup>23</sup>.

Descreve-se o caso de uma doente de 23 anos com o diagnóstico clínico e histológico (biópsia do intestino delgado) de

DC desde a infância e que cumpriu dieta sem glúten até aos 16 anos. Após a reintrodução de glúten é feito o diagnóstico de PTI.

## Caso clínico

Doente do sexo feminino, 24 anos, com antecedentes de DC desde os 9 meses de idade e PTI diagnosticada aos 16 anos ( $19.000 \times 10^6 / \text{L}$ ), coincidente com a reintrodução de glúten. A doente teve a iniciativa de retomar a dieta com glúten com início de esteatorreia, perda ponderal e astenia. Quando do diagnóstico de PTI, retomou a dieta isenta de glúten e foi medicada com prednisolona 1 mg/kg/dia, com desmame progressivo, em associação com azatioprina, com excelentes respostas clínica e laboratorial. Manteve deflazacorte 6 mg/dia, como dose de manutenção.

Por autoiniciativa suspendeu a corticoterapia em janeiro de 2008, mantendo dieta isenta de glúten, e em abril do mesmo ano iniciou a toma de diclofenac por queixas algícas secundárias a hérnia discal lombar, com aparecimento de petequias, equimoses e bolhas hemorrágicas na mucosa jugal. Da investigação complementar destaca-se a presença de trombocitopenia ( $2.000 \times 10^6 / \text{L}$ ). Medicada com pulsos de metilprednisolona (1.000 mg durante 3 dias), seguida de prednisolona 1 mg/kg/dia, à qual se associou gamaglobulina, por ausência de resposta. Posteriormente, foi submetida a esplenectomia (3 baços acessórios), com normalização da contagem plaquetária, mantendo deflazacorte 6 mg/dia e dieta sem glúten, sendo seguida regularmente em consultas de gastroenterologia e medicina interna.

## Discussão

A DC tem sido associada a várias doenças autoimunes, mais frequentemente DM tipo 1, tiroidite autoimune, hepatite autoimune e síndrome de Sjögren.

A associação de DC com DM tipo 1 está bem estabelecida. A prevalência de DC em adultos ou crianças com DM tipo 1 oscila entre 4,4-11%<sup>24</sup> e em 90% dos casos o diagnóstico de diabetes precedia o de DC. A fisiopatologia desta relação não está completamente esclarecida. Estudos genéticos mostram que ambas as patologias partilham semelhanças nos haplotipos bem como outros «loci» genéticos, sugerindo a existência de um mecanismo autoimune.

A ocorrência entre DC e patologia tiroideia também se encontra bem documentada. Existe uma maior prevalência de tiroidite de Hashimoto e de doença de Graves em pacientes com DC, embora o contrário também se verifique, sendo a DC o distúrbio autoimune mais frequentemente associado à tiroidite autoimune.

*Luft et al.* reportaram uma prevalência de DC nos doentes com patologia reumática: 12% na síndrome de Sjogren; 7% na esclerose sistémica; 6% no lúpus eritematoso sistémico e 2% na artrite reumatoide<sup>10</sup>.

Mais estudos prospectivos são necessários para esclarecer a relação entre estas entidades, assim como o potencial efeito da dieta sem glúten nessa associação.

Estão descritos 12 casos de associação entre DC e PTI<sup>11-22</sup>, incluindo um caso de uma paciente jovem com uma combinação única de 7 doenças autoimunes<sup>17</sup>.

O primeiro caso descrito de associação entre DC e PTI data de 1981, relatando uma criança com deficiência de IgA, DC, PTI, tiroidite autoimune e anemia perniciosa<sup>11</sup>.

Trombocitopenia associada a DC tem sido descrita em associação com queratoconjuntivite e coroidopatia, sugerindo uma fisiopatologia autoimune<sup>12,13</sup>.

Em 1996 foi publicado o primeiro caso de associação entre DC, PTI e hepatite granulomatosa<sup>18</sup> e em 2003 foi descrita a associação de DC, PTI e miosite de corpos de inclusão<sup>19</sup>, sugerindo a existência de predisposição genética para disfunção imune nesses doentes.

Pensa-se ainda que a prevalência de doenças autoimunes em pacientes com DC está relacionada com a duração de exposição ao glúten. Tem sido investigado o efeito da dieta sem glúten na incidência e prognóstico de inúmeras patologias autoimunes<sup>25</sup>.

*Ventura et al.* estudaram 90 doentes com DC e verificaram que a prevalência de anticorpos relacionados com DM tipo 1 e com patologia tiroideia, na altura do diagnóstico, era de 11,1 e 14,4%, respectivamente, e que após 2 anos de dieta sem glúten estes anticorpos séricos haviam desaparecido<sup>26</sup>.

Um estudo realizado em França demonstrou que a incidência de patologia autoimune foi menor no grupo de doentes com o diagnóstico de DC que cumpria dieta sem glúten, comparativamente com o grupo que não efetuava dieta, numa proporção de 5,4/1.000 vs 11,3/1.000 doentes/ano<sup>27</sup>.

O interesse deste caso está relacionado não só com a associação rara entre DC e PTI, mas também com o aparecimento de PTI após reintrodução do glúten. Não foi possível avaliar isoladamente a resposta dos valores plaquetários apenas com dieta sem glúten, dada a urgência em iniciar corticoterapia, face à gravidade do quadro clínico.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology*. 2000;119:234.
2. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: Review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:347-53.
3. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarade DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut*. 1987;28:995.
4. Schuppan D, Hahn EG. Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:597.
5. Bydrant MC, Ortvist E, Lantz S, Grahnquist L. High prevalence of celiac disease in Swedish children and adolescents with type 1 diabetes and the relation to the Swedish epidemic of celiac disease: A cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:52-8.
6. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:1.
7. Meloni A, Mandes C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr*. 2009;155:51.
8. Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, Ekbom A, Ludvigsson JF. Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3595-8.
9. Rubio-Tapia A, Murray J. The liver in celiac disease. *Hepatology*. 2007;46:1650-8.
10. Luft LM, Barr SG, Martin LO, Chan EK, Fritzler MJ. Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjogren's syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2003;30:2613-9.
11. Hauser GJ, Heiman I, Laurian L, Diamant S, Spirer Z. Selective Ig A deficiency with multiple autoimmune disorders. *J Clin Lab Immunol*. 1981;6:81-5.
12. Eliakim R, Heyman S, Kornberg A. Celiac disease and keratoconjunctivitis. Occurrence thrombocytopenic purpura. *Arch Int Med*. 1982;142:1037.
13. Mulder CJ, Pena AS, Jansen J, Oosterhuis JA. Celiac disease and geographic (serpiginous) choroidopathy with occurrence of thrombocytopenic purpura. *Arch Int Med*. 1983;143:842.
14. Mulder CJ, Gratama JW, Trimbos-Kemper GC, Willemze R, Pena AS. Thrombocytopenic purpura, celiac disease and IgA deficiency. *Neth J Med*. 1986;29:165-6.
15. Stenhammar L, Ljunggren CG. Thrombocytopenic purpura and coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:764-6.
16. Stene-Larsen G, Mosvold J, Ly B. Selective vitamin B<sub>12</sub> malabsorption in adult coeliac disease. Report on three cases with associated autoimmune diseases. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23:1105-8.
17. Sheehan NJ, Stanton-King K. Polyautoimmunity in a young woman. *Br J Rheumatol*. 1993;32:254-6.
18. Oren K, Fiel MI, Janowitz HD. Celiac Sprue, idiopathic Thrombocytopenic purpura, and hepatic granulomatous disease. An autoimmune linkage? *J Clin Gastroenterol*. 1996;23:214-6.
19. Williams SF, Mincey BA, Calamia KT. Inclusion body myositis associated with celiac sprue and idiopathic thrombocytopenic purpura. *South Med J*. 2003;96:721-3.
20. Olén O, Montgomery SM, Elinder G, Ekbom A, Ludvigsson JF. Increased risk of immune thrombocytopenic purpura among inpatients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:416-22.

21. Altintas A, Pasa S, Cil T, Bayan K, Gokalp D, Ayyildiz O. Thyroid and celiac diseases autoantibodies in patients with adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2008;19:252–7.
22. Hammami S, Hadded S, Lajmi K, Besbès LG, Meriem CB, Choucheane S, et al. Immune thrombocytopenic purpura and coeliac disease. *J Paediatr Child Health*. 2011;47:240.
23. Yarali N, Demirceken F, Kondolat M, Ozkasap S, Kara A, Tunc B. A rare condition associated with celiac disease: Evans syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:633–5.
24. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr*. 2012;38:10.
25. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure of 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.
26. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr*. 2000;137:263–5.
27. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: Protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:753–8.