

## DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA EM ADULTOS

TATIANA SUDBRACK DA GAMA E SILVA<sup>1</sup>, TANIA WEBER FURLANETTO<sup>2</sup>

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

### RESUMO

Doença celíaca (DC) é uma doença caracterizada por intolerância à ingestão de glúten, contido em cereais como cevada, centeio, trigo e malte, em indivíduos geneticamente predispostos. As manifestações clínicas da DC variam desde pacientes assintomáticos até formas graves de síndromes má absorptivas, podendo envolver múltiplos sistemas e aumentar o risco de algumas neoplasias. O diagnóstico da DC, muitas vezes, exige alto grau de suspeita. Não há um único teste para esse diagnóstico, que é firmado após a associação de dados clínicos e laboratoriais. O primeiro passo no diagnóstico pode ser um teste sorológico como os anticorpos antitransglutaminase tecidual ou antiendomísio. Se a sorologia for positiva, faz-se necessária biópsia duodenal para confirmação diagnóstica. A deficiência de IgA, que ocorre em 3% dos pacientes com DC, pode ser causa de falso-negativos, já que a sorologia é baseada em anticorpos IgA. Outra causa de exames falso-negativos é a restrição de glúten na dieta, por isso, a investigação diagnóstica deve ser realizada na vigência de dieta com glúten. O rastreamento de DC em indivíduos assintomáticos não está indicado.

UNITERMOS: Doença Celíaca. Diagnóstico. Adulto.

### Correspondência:

Rua Luciana de Abreu,  
323/206 - Moinhos de  
Vento  
Porto Alegre - RS  
CEP: 90570-060

### INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma intolerância à ingestão de glúten, contido em cereais como cevada, centeio, trigo e malte, em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada por um processo inflamatório que envolve a mucosa do intestino delgado, levando a atrofia das vilosidades intestinais, má absorção e uma variedade de manifestações clínicas. As proteínas do glúten são relativamente resistentes às enzimas digestivas, resultando em derivados peptídeos que podem levar à resposta imunogênica em pacientes com DC.

As manifestações clínicas da DC podem envolver o trato gastrointestinal, assim como pele, fígado, sistema nervoso, sistema reprodutivo, ossos e sistema endócrino<sup>1, 2</sup>. A dermatite herpetiforme ocorre em 10% a 20% dos pacientes e é uma manifestação patognomônica<sup>3</sup>.

Até recentemente, o diagnóstico de DC era reconhecido apenas em pacientes com manifestações clínicas típicas ou com elevado grau de suspeita. O diagnóstico geralmente é realizado em crianças com a síndrome má absorptiva. Após o surgimento de testes sorológicos de alta acurácia e maior atenção dos médicos para manifestações atípicas, tem aumentado a prevalência de DC e seu diagnóstico fora da faixa pediátrica. A prevalência é estimada em torno de 1:100 na população em geral<sup>4</sup>.

As manifestações clínicas da DC podem variar, conforme descrito no Quadro 1<sup>5, 6</sup>:

Há importante predisposição genética nos pacientes com

DC, caracterizada pelos marcadores de superfície HLA-DQ2 e HLA-DQ8. O glúten interage com os marcadores HLA, causando uma resposta imune anormal da mucosa e lesão tecidual.

Uma revisão demonstrou que a relação de pacientes com DC diagnosticada e não diagnosticada pode ser de 1:77.

Um estudo indica que mais de 36% dos pacientes com DC, haviam recebido diagnóstico de SII (síndrome do intestino irritável) previamente<sup>8</sup>.

Doença celíaca não tratada tem alta morbimortalidade. Anemia, infertilidade, osteoporose, e câncer, principalmente, linfoma intestinal, estão entre os riscos de complicação em pacientes sem tratamento.

A investigação diagnóstica de DC deve ser realizada antes da introdução do tratamento que é a dieta isenta de glúten, pois a dieta pode alterar negativamente os resultados dos testes sorológicos e melhorar a histologia<sup>9</sup>.

O diagnóstico de DC nem sempre é fácil de ser realizado. Em torno de 10% dos casos, há dificuldade de diagnóstico por achados discordantes entre sorologia, clínica e histologia. O diagnóstico de DC deve ser cogitado em todo paciente com diarreia crônica, distensão abdominal, flatulência, anemia ferropriva, osteoporose de início precoce, elevação de transaminases, familiares de primeiro e segundo graus de pacientes com DC, SII, hipocalcemia, assim como na deficiência de ácido fólico e vitaminas lipossolúveis. Além disso, DC está associada a diversas

1. Médica – Mestranda pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

2. Pós-doutorado - Chefe do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS

doenças como diabetes melito tipo I, hipo e hipertireoidismo, síndrome de Sjogren, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, autismo, depressão, epilepsia, ataxia cerebelar, infertilidade, puberdade tardia, deficiência de IgA seletiva, Síndrome de Turner, Síndrome de Down e neuropatia periférica<sup>4, 6, 10-15</sup>.

Não há justificativa na literatura, no momento, para rastreamento populacional para diagnóstico de DC.

## SOROLOGIA

Os marcadores utilizados são os anticorpos antiendomíseo (EMA) e os anticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-tTG), pois são sensíveis e específicos para o diagnóstico inicial de DC<sup>4</sup>. Diversos estudos evidenciaram alta correlação de seus resultados, não sendo necessária a pesquisa de ambos.

O desempenho da pesquisa de anticorpos antigliadina (AGA) não é comparável aos testes supracitados e está em desuso.

Os testes sorológicos são os responsáveis pelo reconhecimento de que a DC não é rara<sup>9</sup>.

Teste sorológico positivo sugere o diagnóstico de DC, mas a biópsia duodenal ainda é o padrão-ouro<sup>9</sup>.

A sorologia positiva pode ficar negativa após 6 à 12 meses após a introdução de dieta isenta de glúten.

A sensibilidade dos marcadores sorológicos está relacionada ao grau de dano histológico na DC, tanto no momento do diagnóstico, como no acompanhamento da aderência à DSG. É alta a sensibilidade dos testes sorológicos quando houver atrofia vilosa total e diminuição progressiva desta, à medida que os achados histológicos estão menos alterados. Logo, a sorologia negativa não exclui o diagnóstico de DC.

Testes sorológicos podem ser usados para avaliar a aderência do paciente à dieta isenta de glúten. Anticorpos ficam negativos após 3-12 meses de dieta<sup>16</sup>.

### Antitransglutaminase tecidual (anti-tTG IgA)

O antígeno contra o qual os anticorpos antiendomíseo são direcionados é a enzima transglutaminase. O anti-tTG é o anticorpo contra a transglutaminase tecidual (a enzima responsável pela deaminação da gliadina na lâmina própria).

Esse teste é realizado pelo método de ELISA e utiliza como substrato a proteína de porco guinea - primeira geração (sensibilidade 90% e especificidade 95,3%), células derivadas de eritrócitos humanos (sensibilidade 95,1 e especificidade 98,3) ou recombinante humano - segunda geração<sup>9</sup>. Algumas doenças podem interferir nos resultados, levando à falso-positivos, como doença hepática crônica, insuficiência cardíaca, artrite, diabetes melito e doença inflamatória intestinal. Essa interferência tem diminuído com os testes de última geração<sup>9</sup>.

Isoladamente, é o mais eficiente teste sorológico para detecção de DC. Pode ser realizado com uma pequena amostra de sangue retirada do dedo.

Foi demonstrado recentemente que tTG-Abs RIA pode ser detectado na saliva humana, evitando coleta de sangue; o que facilita o diagnóstico de DC, especialmente em crianças. A pesquisa do anti-tTG IgA tem alta sensibilidade para o diagnóstico de DC e para o acompanhamento de pacientes com DSG<sup>19</sup>.

### Antiendomíseo IgA (EMA)

Anticorpos EMA IgA ligam-se ao endomíseo, o tecido conjuntivo ao redor do músculo liso, produzindo um padrão

## Quadro 1 - Manifestações clínicas da doença celíaca

Forma clássica: Má absorção intestinal sintomática. Pode ocorrer: diarreia crônica, dor abdominal, distensão abdominal, perda de peso e flatulência.

Forma atípica: Ausência de sintomas ou poucos sintomas gastrointestinais, presença de sintomas atípicos, como anemia por deficiência de ferro, osteoporose ou osteopenia, infertilidade, baixa estatura. É a apresentação mais comum.

Forma silenciosa: Diagnóstico ocasional, histológico ou sorológico, em indivíduos assintomáticos.

Forma latente: Há duas formas: 1- Pacientes com diagnóstico prévio de DC, que responderam à dieta isenta de glúten, e apresentam histologia normal ou apenas aumento de linfócitos intraepiteliais. 2- Indivíduos com mucosa intestinal normal, sob dieta com glúten, que subsequentemente desenvolverão DC.

Forma refratária: Pacientes com DC que não respondem à dieta isenta de glúten.

característico. É detectado por imunofluorescência indireta. É um método que demanda mais tempo, em relação ao método de ELISA, além de ser operador-dependente<sup>9</sup>. Para sua realização usa-se esôfago de macaco (EMA IgA 97,4% sensibilidade e 99,6% especificidade) ou cordão umbilical humano (EMA IgA 90,2 sensibilidade e 99,6% especificidade) como substratos para a realização do teste<sup>9</sup>.

É reconhecido que a presença do EMA é preditiva de progressão para atrofia de vilosidades<sup>17, 18</sup>.

### Anticorpos Antigliadina (AGA IgA)

Este é o marcador mais antigo e é determinado pelo método ELISA. Os valores de referência não são constantes entre os laboratórios. Sua eficácia é difícil de definir, pois os dados disponíveis na literatura são heterogêneos e não permitem a comparação. Sua especificidade é de aproximadamente 90%, a sensibilidade em torno de 85%-90% e baixo valor preditivo positivo<sup>9</sup>. Há outros testes com melhor desempenho diagnóstico.

### Deficiência seletiva de IgA

Deficiência de IgA é a mais comum imunodeficiência humana e é 10-15 vezes mais comum em pacientes com DC. Entretanto, a dosagem de IgA só deve ser realizada se houver alta suspeição desta deficiência. Aproximadamente 3% dos pacientes com DC tem essa deficiência, que pode causar falso-negativo nos testes sorológicos EMA, anti-tTG IgA e AGA IgA, baseados em IgA<sup>20</sup>.

Nos pacientes com deficiência seletiva de IgA pode ser realizada a sorologia com IgG, tanto o EMA IgG quanto o tTGA IgG têm excelente sensibilidade (próxima de 100%) e especificidade. Porém, testes baseados em IgG têm menor sensibilidade e especificidade em relação aos baseados em IgA, naqueles com níveis normais de IgA<sup>4</sup>. Logo, se a sorologia (EMA IgA ou tTGA IgA) for negativa em paciente com alta suspeição de DC, deve ser dosada a IgA sérica<sup>4, 9</sup>.

Se alta suspeição de DC, com testes persistentemente negativos, os indivíduos devem realizar tipagem para HLA e, se positivos, devem realizar biópsia duodenal; ou alternativamente, realizar diretamente a biópsia<sup>4, 5</sup>.

### Tipagem HLA

É o primeiro passo para a investigação de familiares de pacientes com DC. Tipagem HLA exclui um terço dos familiares de primeiro grau e identifica indivíduos para avaliação com biópsia. Também é o exame indicado se o indivíduo tem sorologia negativa e recusa-se a realizar a biópsia. O alelo HLA DQ2 é identificado em 90%-95% dos pacientes celíacos e HLA DQ8, na maioria dos restantes. Logo, a ausência destes tem valor preditivo negativo próximo de 100%<sup>4, 9</sup>.

A tipagem HLA também é útil para excluir a doença em pacientes que, inadvertidamente, já estejam em DSG ou para os indivíduos nos quais o diagnóstico não está claro.

### Biópsia duodenal

O diagnóstico de DC e a introdução de DSG para toda vida não devem ser firmados sem achados histológicos compatíveis, independentemente do resultado dos testes sorológicos. Entretanto, também não é aconselhável firmar diagnóstico apenas a partir do diagnóstico histológico, pois a doença não compromete de modo uniforme o intestino e as alterações não são exclusivamente observadas na DC. Apesar desses problemas, a biópsia intestinal ainda é considerada o padrão-ouro do diagnóstico<sup>4</sup>.

Pacientes que apresentam sorologia persistentemente positiva e biópsia negativa, provavelmente têm DC latente.

O número adequado de fragmentos de biópsia da segunda porção duodenal ou mais distal está entre 4 e 6<sup>10, 20</sup>. Estudo recente demonstrou que quatro biópsias podem fazer o diagnóstico de DC em 100% dos casos<sup>21, 22</sup>. As alterações mucosas têm padrão salteado, bem demonstrado em magnificação<sup>23, 24</sup>, principalmente se associado a cromoscopia<sup>24</sup>; as glândulas de Brunner e alterações pépticas podem dificultar o exame histológico, se as biópsias forem muito proximais.

O patologista deve estar familiarizado com o espectro das alterações compatíveis com DC; deve avaliar e descrever a infiltração linfocitária, padrão das criptas e a atrofia vilositária. A classificação é feita pelos critérios de Marsh<sup>25</sup> modificados e de Oberhuber et al.<sup>26</sup> A classificação proposta por Marsh em 1992 é a mais utilizada ainda hoje. Os sintomas do paciente frequentemente correlacionam-se com o grau de lesão tecidual, conforme descrito abaixo<sup>9</sup>:

•**Marsh I:** lesão infiltrativa; arquitetura vilosa e mucosa normal; aumento de LIE (>30-40 linfócitos por 100 enterócitos contados).

•**Marsh II:** lesão hiperplásica; semelhante ao Marsh I, mas apresenta também hiperplasia de criptas.

•**Marsh III:** lesão destrutiva; subdividido em IIIa - atrofia vilosa parcial; IIIb - atrofia vilosa subtotal e IIIc - atrofia vilosa total.

O aumento de linfócitos intraepiteliais (LIE), com arquitetura mucosa normal pode ser observado em doenças autoimunes, como LES, AR, tireoidite de Hashimoto, em pacientes em uso de anti-inflamatórios não-hormonais, na apresentação inicial de DC e na DC latente<sup>4, 27</sup>. Um aumento de LIE pode também refletir um

estado de ativação de células T incitada pelo glúten, distúrbios imunológicos, drogas e agentes infecciosos.

Pacientes com DC que apresentam apenas aumento de LIE, sem alterações na arquitetura da mucosa, podem ser sintomáticos e estão sob risco aumentado de osteoporose.

Foram publicados estudos sugerindo que biópsias de bulbo parecem ser adequadas e, inclusive, este pode ser o único local a demonstrar atrofia vilositária<sup>28-31</sup>.

Em pacientes que já iniciaram com DSG, mesmo antes da biópsia de confirmação, com alta suspeição de DC e sorologia negativa, pode ser realizado teste com dieta contendo glúten, neste caso por pelo menos quatro semanas e, posteriormente, a biópsia. Porém alguns pacientes são respondedores tardios e podem levar anos para alterar a histologia<sup>4</sup>.

Deve ficar bem claro que a DSG só deve ser estabelecida após o diagnóstico firmado de DC.

O diagnóstico pode ser difícil, pois a sorologia pode ser negativa, a doença pode ter comportamento histológico salteado ou o número ou local das biópsias pode não ser adequado. As biópsias devem ter tamanho suficiente, serem bem orientadas e com vilos montados para cima, em papel de filtro, possibilitando cortes que cruzem e não tangenciais, pois estes últimos podem levar à interpretação equivocada. O tipo de pinça parece ser irrelevante<sup>21, 32</sup>. A inflamação da mucosa e as alterações da arquitetura podem ser mascaradas pelo uso de corticoide e imunossuppressores.

A inspeção da mucosa duodenal, durante a endoscopia digestiva alta, é importante e pode demonstrar achados relevantes; o endoscopista deve estar atento aos achados de atrofia vilosa, apesar deste exame ter baixa sensibilidade. Durante a endoscopia podem ser identificados os seguintes achados, sugestivos de DC: pregas mucosas serrilhadas, padrão em mosaico, pregas achatadas, menor tamanho e desaparecimento das pregas com máxima insuflação. Pacientes que realizarem endoscopia digestiva alta (EDA) por emagrecimento, anemia, diarreia e aqueles com risco aumentados de DC (SII, DII, doença hepática crônica, síndrome de Down, várias doenças autoimunes, principalmente DM1), devem realizar biópsia intestinal.

Estão apresentadas no (Quadro 2) algumas doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial<sup>5, 33, 34</sup>.

### Outros exames - Cápsula Endoscópica

Podem ser observadas anormalidades na mucosa de pacientes com DC sem diagnóstico prévio, através do exame

**Quadro 2 - Diagnóstico diferencial de doença celíaca**

Anorexia nervosa	SII
Enteropatia autoimune	Enterite isquêmica
Supercrescimento bacteriano	Intolerância a lactose
Sprue colagenoso	Imunodeficiência comumvariável
Doença de Crohn	Intolerância a proteína da soja
Giardíase	Espru tropical
Enteropatia do HIV	Tuberculose
Hipogamaglobulinemia	Doença de Whipple
Gastroenterite infecciosa	Síndrome de Zollinger-Ellison
Linfoma intestinal	Gastroenterite eosinofílica
Enterite por radiação	

de cápsula endoscópica, para investigação de anemia por deficiência de ferro<sup>34</sup>. Nestes casos, provavelmente, a sorologia e as biópsias de duodeno poderiam eliminar a necessidade do exame de cápsula endoscópica. O duodeno, avaliado por endoscopia digestiva alta (EDA), pode apresentar-se inteiramente normal, enquanto no intestino proximal e distal são observados achados clássicos de DC, quando avaliados por cápsula endoscópica<sup>34</sup>.

### Outros exames - endoscopia com magnificação

Recentemente foi publicado artigo que demonstra que EDA com magnificação (com OBI- optimal band imaging) de alta resolução, permite clara visualização do padrão das vilosidades duodenais (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 100%). O sistema OBI pode ter papel na otimização da acurácia da EDA na DC<sup>33</sup>.

## DISCUSSÃO/ CONCLUSÃO

O diagnóstico de DC é complexo, especialmente nos pacientes assintomáticos ou com manifestações atípicas. A biópsia intestinal é necessária para o diagnóstico de DC, mesmo que a sorologia seja positiva. No entanto, os achados histológicos não são específicos, por isso o diagnóstico só pode ser estabelecido após a correlação clínica. Ainda hoje, a maioria dos pacientes com DC não tem esse diagnóstico, apesar de nos últimos anos a prevalência ter aumentado em função do maior grau de suspeição e melhor acurácia dos testes sorológicos. Não está bem estabelecido o significado do grande número de pacientes sem diagnóstico, assim como daqueles pacientes que apresentam apenas sintomas extraintestinais ou não clássicos.

**Conflito de interesse:** não há

## SUMMARY

### DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE IN ADULTS

*Celiac disease (CD) is found in genetically predisposed individuals, and characterized by an intolerance to ingestion of gluten, contained in cereals such as barley, rye, wheat and malt. Clinical manifestations of CD vary from asymptomatic patients to severe forms of malabsorption syndromes, which may involve multiple systems and increase the risk of some malignancies. Diagnosis of CD requires a high degree of suspicion. There is no single test for the diagnosis, which is reached after a combination of clinical and laboratory data. The first step for diagnosis is a serum test such as tissue antitransglutaminase, antibodies or antientomismo. If serum result is positive, prompt duodenal biopsy is necessary for diagnostic confirmation. An IgA deficiency, which occurs in 3% of patients with DC, may lead to false-negatives because serology is based on IgA. Another situation of false-negative tests is diet restriction of gluten; therefore diagnostic investigation must be carried out during a diet containing gluten. The screening for CD in asymptomatic individuals is not indicated. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(1): 122-6*

KEY WORDS: Celiac disease. Diagnosis. Adult

## REFERÊNCIAS

- Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(1):197-214.
- Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S47-S51.
- Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):289-98.
- AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2006;131(6):1977-80.
- Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD, Hill DA. Celiac disease. *Am Fam Physician.* 2007;76(12):1795-802.
- Torres MI, Lopez Casado MA, Rios A. New aspects in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(8):1156-61.
- Sdepanian VL, Morais MBD, Fagundes-Neto U. Doença celíaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais. *Arq Gastroenterol.* 1999; 36(4):244-57.
- Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S74-S8.
- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006;131(6):1981-2002.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1731-43.
- Mackey J, Treem WR, Worley G, Boney A, Hart P, Kishnani PS. Frequency of celiac disease in individuals with Down syndrome in the United States. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40(5):249-52.
- Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology.* 2005; 128(4 Suppl 1):S52-S6.
- Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology.* 2007; 46(5):1650-8.
- Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet.* 2001;358(9292):1504-1508.
- Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut AI, Bhagat G, Green PH. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(6):528-32.
- Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev.* 2002; 23(4):464-83.
- Breyer H, Maguilnik I. Doença celíaca - "Procura e encontratás". *Rev AMRIGS.* 2008;52:138-43.
- Ladinszer B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut.* 1994; 35(6):776-8.
- Bonamico M, Nenna R, Luparia RP, Perricone C, Montuori M, Lucantoni F, et al. Radioimmunological detection of anti-transglutaminase autoantibodies in human saliva: a useful test to monitor celiac disease follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;22(3):364-70.
- Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut.* 1998;42(3):362-65.
- Mee AS, Burke M, Vallon AG, Newman J, Cotton PB. Small bowel biopsy for malabsorption: comparison of the diagnostic adequacy of endoscopic forceps and capsule biopsy specimens. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6498):769-72.
- Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2008;67(7):1082-7.
- Lo A, Guelrud M, Essenfled H, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(2):377-82.
- Siegel LM, Stevens PD, Lightdale CJ, Green PH, Goodman S, Garcia-Carrasquillo RJ, et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption. *Gastrointest Endosc.* 1997;46(3):226-30.

25. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54.
26. 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.
27. Kakar S, Nehra V, Murray JA, Dayharsh GA, Burgart LJ. Significance of intra-epithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(9):2027-33.
28. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, Ferri M, Nenna R, Tibeti C, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(2):204-7.
29. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):177-85.
30. Vogelsang H, Hanel S, Steiner B, Oberhuber G. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy*. 2001;33(4):336-40.
31. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(5):618-622.
32. Dandalides SM, Carey WD, Petras R, Achkar E. Endoscopic small bowel mucosal biopsy: a controlled trial evaluating forceps size and biopsy location in the diagnosis of normal and abnormal mucosal architecture. *Gastrointest Endosc*. 1989;35(3):197-200.
33. Cammarota G, Cesaro P, Cazzato A, Sparano L, Vecchio FM, Larocca LM, et al. Optimal band imaging system: a new tool for enhancing the duodenal villous pattern in celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(2):352-7.
34. Muhammad A, Pitchumoni CS. Newly Detected Celiac Disease by Wireless Capsule Endoscopy in Older Adults With Iron Deficiency Anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(9):980-3..

---

Artigo recebido: 24/02/09  
Aceito para publicação: 08/09/09

---