

Doença Celíaca em Um Grupo de Crianças e Adolescentes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1

artigo original

RESUMO

A prevalência da doença celíaca (DC) entre os portadores de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é cerca de dez vezes superior à da população geral. O objetivo do estudo foi identificar a prevalência da DC em um grupo de crianças e adolescentes portadores de DM1. Realizado um estudo descritivo do tipo transversal no Instituto Materno Infantil de Pernambuco. A amostra foi constituída por 19 crianças e adolescentes portadoras de DM1, e a sorologia foi realizada através da dosagem de anticorpo antitransglutaminase humana (AATghum), com kits do Laboratório Eurospital. Os indivíduos soropositivos realizaram biópsia de intestino delgado (BID). No cálculo da prevalência de DC foi considerado o número de pacientes com sorologia positiva e alterações histológicas da mucosa do intestino delgado compatíveis com DC. Quatro pacientes apresentaram sorologia positiva para AATghum, soroprevalência de 21% (4/19). Destes quatro pacientes, três realizaram BID e apresentaram aspecto histológico compatível com DC, levando a uma prevalência de DC neste grupo de 15,8% (3/19). A prevalência de DC foi elevada, sugerindo que os portadores de DM1 devem ser conduzidos como um grupo de risco para desenvolver esta doença. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/6:823-827**)

Descritores: Doença celíaca; Prevalência; Diabetes mellitus tipo I; Crianças e adolescentes

ABSTRACT

Celiac Disease in a Group of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus.

To know the prevalence of celiac disease (CD) in a group of children and adolescents with type I diabetes mellitus. A cross sectional study was conducted at the *Instituto Materno Infantil de Pernambuco* (IMIP) in March 2000. The sample consisted of 19 children and adolescents with type I diabetes mellitus that had the human antitissue transglutaminase antibodies assessed using kits from the Eurospital Laboratory. In case of positive results it was realized small intestine biopsy to confirm the diagnosis. For the calculation of the prevalence of CD it was considered the number of patients with serum positive histological alterations of the mucous membrane of the small intestine compatible with CD. Four patients presented serum positivity for human antitissue transglutaminase antibodies with a serum prevalence of 21% (4/19). Out of these four subjects, three who accomplished small intestine biopsy presented histological alterations compatible with CD. The prevalence of CD in this group was 15.8% (3/19). The prevalence of CD in this study group was high, suggesting that those with type I diabetes mellitus should be led as a group of high risk to develop this disease. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/6:823-827**)

Keywords: Celiac disease; Prevalence; Type I diabetes mellitus; Children and adolescents

*Katia G. Brandt
Giselia A.P. Silva
Margarida M.C. Antunes*

*Departamento Materno Infantil,
Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de
Pernambuco (KGB,GAPS) e
Instituto Materno Infantil de
Pernambuco (KGB,MMCA),
Recife, PE.*

*Recebido em 27/01/04
Revisado em 08/06/04
Aceito em 30/07/04*

A DOENÇA CELÍACA (DC) é uma enteropatia auto-imune desencadeada pela ingestão do glúten; ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, sendo esta predisposição relacionada ao sistema HLA (o HLA DQ2 é encontrado em mais de 90% dos celíacos) (1).

Estudos realizados em diversos países sugerem que a prevalência de DC situa-se em torno de um caso para cada 100 indivíduos (2). Em algumas condições, a prevalência da DC pode ser ainda maior, como nos familiares de pacientes celíacos, existindo uma associação estreita entre a DC e doenças autoimunes (2-4).

A maior prevalência de doenças autoimunes entre os celíacos é atribuída a fatores genéticos em comum, especialmente antígenos do sistema HLA. É sugerido que o desenvolvimento da doença autoimune seria uma consequência da DC não controlada, tendo sido observado que quanto maior o tempo de DC sem tratamento maior a percentagem de indivíduos com doenças autoimunes (5-7).

O diabetes mellitus tipo I (DM1) é uma das doenças autoimunes que estão associadas à DC, sendo a prevalência de DC entre os diabéticos cerca de dez vezes superior à da população geral (5). Pocecco & Ventura (8) levantam a hipótese que a DC não controlada predisporia o paciente a desenvolver DM1. A lesão da mucosa intestinal na DC ativa permitiria a absorção de antígenos anômalos que induziriam uma resposta imune com produção de auto anticorpos contra células pancreáticas em indivíduos já geneticamente predispostos a DM1 (8,9).

Barera e cols. (10), em estudo prospectivo, encontraram resultados discordantes ao constatar a existência de casos de DC que tiveram início após o diabetes instalado. Duzentos e setenta e quatro diabéticos foram rastreados anualmente para DC através de testes sorológicos, do momento do diagnóstico até seis anos de acompanhamento. No momento do diagnóstico do diabetes, 5,5% apresentaram sorologia positiva para DC e, dentro de quatro anos de acompanhamento, outros 4,4% positivaram a sorologia para DC.

A triagem inicial deve ser realizada através dos testes sorológicos disponíveis (11). O anticorpo anti-gliadina (AAG), primeiro teste sorológico comercializado, avalia anticorpos da classe IgA e IgG e, apesar de apresentar sensibilidade e especificidade inferiores aos anticorpos anti-endomíseo (AAE) e anti-transglutaminase tecidual humana (AATGt hum), é o marcador sorológico mais útil nas crianças abaixo de dois anos, e tem a qualidade de, ao mensurar a fração IgG, poder identificar celíacos mesmo na deficiência de IgA (existe uma associação significativa de DC com deficiência de IgA) (1,2,4).

O anticorpo antiendomíseo foi o segundo teste sorológico estabelecido para DC, apresenta sensibilidade entre 85 e 98% e especificidade entre 97% e 100%, só avalia a fração IgA, podendo ser falso negativo na deficiência de IgA (é prudente realizar concomitantemente uma dosagem de IgA ou o AAG) (1,2,11). A pesquisa do anticorpo antitransglutaminase é de introdução mais recente; inicialmente, utilizava-se como substrato a enzima obtida de *guinea pig*, tendo sido posteriormente clonada a enzima humana. Recentemente, vem sendo relatado que a pesquisa do AATt hum tem sensibilidade ainda superior ao AAE com especificidade semelhante (12,13).

Embora a sorologia seja considerada um grande avanço na investigação de casos suspeitos de DC, principalmente aqueles pouco sintomáticos e nos grupos de risco como os diabéticos, o indivíduo só deverá ser considerado celíaco uma vez realizada biópsia de intestino delgado, que deverá evidenciar alterações histológicas que confirmem o diagnóstico da doença, não podendo o diagnóstico ser estabelecido baseado apenas na sorologia positiva (11,13).

Apesar da relação da DC com o DM1 já ter sido bastante estudada e documentada nos países europeus, no Brasil os estudos são escassos e ainda não é rotina a investigação para DC entre os portadores de DM1. O nosso objetivo é conhecer a prevalência da doença celíaca em um grupo de crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo I (DM1).

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), instituição filantrópica que oferece atendimento médico na área de pediatria geral e especialidades pediátricas. Possui Serviço de Endocrinologia, centro de referência no estado de Pernambuco, com cerca de 150 pacientes portadores de diabetes tipo I registrados.

No mês de março de 2000, foram investigados, através de sorologia específica para DC, os pacientes portadores de DM1 encaminhados para realização de exames laboratoriais de seguimento no Laboratório Central/IMIP, após autorização do responsável. O sangue ficou armazenado num *freezer* a -20°C, tendo sido as sorologias realizadas no laboratório do IMIP sob supervisão de um profissional de nível superior, treinado em testes sorológicos para DC, pertencente à Universidade de Trieste, Itália.

O desenho do estudo foi descritivo, exploratório, com o objetivo de se estimar a prevalência para

DC em 19 pacientes e, a partir do resultado, tornar a triagem para DC rotineira para os pacientes portadores de DM1 no serviço.

Realizou-se pesquisa do anticorpo anti transglutaminase humana (AATt hum) utilizando-se kits do Laboratório Eurospital doados pela Universidade de Trieste. Seguiram-se as orientações técnicas anteriormente descritas (14). As crianças e adolescentes com sorologia positiva foram convocadas para esclarecimento e indicada a biópsia de intestino delgado (BID). A BID foi realizada através de endoscopia no Setor de Endoscopia/IMIP, e o estudo histopatológico das biópsias realizado no Setor de Patologia/IMIP. Os prontuários dos pacientes positivos foram revisados para coleta das informações clínicas.

Estes pacientes constituem um sub-grupo de um projeto maior que tem como objetivo investigar a soroprevalência da DC em crianças e adolescentes em diversas situações clínicas. Foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do IMIP.

RESULTADOS

A sorologia (AATg-humana) foi positiva em 21% (4/19) dos pacientes, três concordaram com a realização da BID. Dois adolescentes apresentaram alterações histológicas compatíveis com padrão celíaco clássico (atrofia total das vilosidades) e uma criança apresentava atrofia moderada das vilosidades, levando a uma prevalência mínima de DC, neste grupo, de 15,8% (3/19).

Nos prontuários revisados, não foram encontrados relatos de manifestações digestivas atribuíveis à DC, porém, por ocasião da consulta no ambulatório da gastroenterologia quando os dados foram revisados, três pacientes relataram queixas do aparelho digestivo (dor abdominal e distensão). As informações clínicas e laboratoriais estão sumarizadas no quadro 1.

DISCUSSÃO

A soroprevalência para DC no grupo estudado foi alta, bem maior do que a descrita para a população geral e semelhante à relatada para os portadores de DM1 em diferentes partes do mundo.

No IMIP, estudo realizado com crianças e adolescentes atendidos pela primeira vez no ambulatório de pediatria geral encontrou uma soroprevalência para DC, medida através da dosagem dos anticorpos anti-endomíseo e anti-transglutaminase tecidual humana, de 1,8% (15/832) (14). Nos portadores de DM1 do presente estudo, realizado na mesma instituição, a soroprevalência da DC foi de 21% (4/19), ou seja, cerca de doze vezes maior.

Levantamento bibliográfico realizado nas bases de informação Medline e Lilacs, abrangendo os últimos 20 anos, não identificou artigo sobre a prevalência de DC entre os portadores de DM1 no Brasil. Foram encontrados apenas relatos de casos onde o diagnóstico de DC foi levantado baseado na presença de manifestações clínicas possivelmente atribuídas à DC associado a quadro de DM1 de difícil controle (15,16).

A partir do conhecimento da associação entre DC e outras doenças autoimunes, vem sendo advogada a realização da triagem sorológica para DC entre portadores de DM1, tireoidite, dermatite herpéctica, síndrome de Sjogren, artrite reumatóide. Isso tem permitido a identificação da DC em indivíduos assintomáticos no tocante ao tubo digestivo (1).

Aktay e cols. (17), em Wisconsin, Estados Unidos, investigaram 218 diabéticos entre quatro e 21 anos de idade, tendo encontrado 7,7% de indivíduos com sorologia positiva para AAE. A maioria (70%) das crianças era assintomática. No estudo prospectivo de Barera e cols. (10), dos 16 pacientes com confirmação histológica de DC, apenas dois tinham sintomatologia digestiva.

Quadro 1. Características clínicas e BID dos pacientes com sorologia positiva.

Paciente	Sexo	Idade	Biópsia	Condição Associada	Sintomatologia Digestiva
AGS	F	15 anos	padrão celíaco		sem queixas
JJFS	F	13 anos	padrão celíaco	tireoidite de Hashimoto	dor epigástrica diarréia ocasional
JNGS	F	10 anos	atrofia parcial		dor abdominal distensão abdominal
LAS	F	10 anos	sem BID		baixa estatura distensão abdominal

No presente estudo, três pacientes apresentavam manifestações digestivas que não tinham sido valorizadas (dos quais um apresentava Tireoidite de Hashimoto – condição autoimune associada à DC – e outro apresentava baixa estatura). Diversos autores (1,2,4,18) enfatizam que não se deve aguardar manifestações exuberantes de DC para que o diagnóstico seja cogitado, o “não pensar” nesta possibilidade diagnóstica diante de quadros poucos sintomáticos é uma das principais causas de subdiagnóstico. Conforme observação de Book (11), a maioria dos pacientes com DM1 e DC tem pouco ou nenhum sintoma relacionado à má absorção; quando os sintomas gastrointestinais estão presentes, eles freqüentemente são leves e por vezes só referidos retrospectivamente.

Baseado no risco de desenvolvimento posterior da DC, conforme observado no estudo de Barera (10) em diabéticos inicialmente com sorologia negativa, recomenda-se que os testes sorológicos sejam repetidos anualmente. Existem evidências de um maior risco de instalação da DC nos primeiros anos após o diagnóstico do DM1 (18). O paciente que apresentar sorologia positiva e a BID não evidenciar padrão celíaco deve ser acompanhado e a BID repetida diante da possibilidade de tratar-se de um celíaco em potencial (11,19). No estudo de Aktay e cols. (17), um indivíduo com sorologia positiva e BID inicialmente normal após dois anos passou a apresentar atrofia total das vilosidades.

Segundo os critérios vigentes e recomendados pela Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição (ESPGAN) (20), é considerado indispensável para o diagnóstico definitivo de DC que o indivíduo apresente ao menos uma BID evidenciando alterações histológicas características, e que apresente remissão clínica clara da sintomatologia quando em dieta isenta de glúten. A gravidade e a extensão das anormalidades histológicas podem variar grandemente (1) e a sorologia, quando positiva, reforça o diagnóstico (21). Nos indivíduos sem as lesões histopatológicas características ou naqueles impossibilitados de avaliar a resposta clínica, deverá ser realizado procedimento de investigação considerado clássico, que comprove de forma indiscutível a correlação das alterações histológicas com o glúten (20).

No presente estudo, uma criança apresentou BID com aspecto histológico com atrofia parcial e não total das vilosidades; ainda assim, como apresentou sorologia positiva e pertence a um grupo de risco, está sendo conduzida como celíaca devendo completar, posteriormente, os passos do critério diagnóstico clássico.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de DC, o paciente deverá ser colocado em dieta isenta de glúten para toda vida. É compreensível que a dupla restrição

dietética nos portadores de DM1 seja difícil de manter. Se o indivíduo é assintomático ou pouco sintomático em relação à DC, qual a vantagem de se submeter a tão difícil restrição alimentar?

Pesquisadores já procuraram avaliar a influência do diagnóstico e controle da DC sobre a evolução do paciente diabético (21,22). Mohn e cols. (21) acompanharam 16 crianças portadoras de DM1 e que preencheram os critérios para o diagnóstico de DC, e compararam a 26 controles (crianças diabéticas sem DC). Os autores constataram a ocorrência, nos pacientes portadores das duas doenças, de um maior risco de episódios de hipoglicemia nos seis meses antes até seis meses após o diagnóstico de DC. Após seis meses de dieta livre de glúten, não foram observadas diferenças no risco de episódios de hipoglicemia. Outro estudo de caso-controle, realizado na Austrália, que avaliou o crescimento e o controle do diabetes, não observou diferenças em relação ao controle da doença e parâmetros como peso, altura e índice de massa corporal (22).

Independente da influência imediata que este diagnóstico possa trazer, sabe-se que todo paciente celíaco não tratado apresenta um risco maior de morbimortalidade. Entre essas conseqüências, são citadas baixa estatura, problemas de reprodução e infertilidade, doenças ósseas como osteoporose e osteomalácia, distúrbios neurológicos e psiquiátricos, doenças auto-imunes como a diabetes e a doença autoimune da tireóide (23). Mais preocupante é a associação da persistência da DC em atividade com o risco de desenvolver doenças malignas, principalmente linfoma de intestino (24). Baseado nas evidências que demonstram estarem os pacientes celíacos não tratados em maior risco de sofrer agravos, e por vezes irreversíveis, à saúde, recomenda-se firmemente que sejam colocados em dieta isenta de glúten uma vez confirmado o diagnóstico (1,4,25).

Os dados obtidos devem ser considerados como um estudo piloto, e a confirmação desses achados, em uma amostra significativa da população de crianças e adolescentes portadoras de DM1, se faz necessária. Os resultados observados sugerem fortemente que os portadores de DM1 devem ser conduzidos como um grupo de risco para desenvolver DC, corroborando dados da literatura, e que a realização periódica da sorologia nos portadores de DM1 deve ser feita, independente da presença de manifestações clínicas.

É necessário que se realize estudos de prevalência de DC em portadores de DM1 no Brasil para que seja possível identificar a dimensão do problema. Apesar das limitações deste estudo, os

achados alertam para o grande número de crianças e adolescentes portadores de DMI que estão sendo subdiagnosticados e, portanto, sendo privados de uma melhor condição de saúde.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento ao pessoal do Laboratório do IMIP, em especial à Josemar pelo cuidado e empenho na realização desta pesquisa, à Dra. Maria Eduarda Faria, que realizou de forma prestativa as endoscopias, à Dra. Adriana Ferreira, que realizou o estudo histológico das biópsias, e aos Drs. Alessando Ventura e Chiara Trevisol, da Universidade de Trieste, que tornaram possível a realização das sorologias.

REFERÊNCIAS

1. Farrel RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. **N Engl J Med** 2002;346:180-8.
2. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, De Rosa S, Mäki M, Russell GJ, et al. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2002;35 (Suppl. 2):S78-S8.
3. Mäki M, Holm K, Lipsanen V, Hällström O, Viander M, Collin P, et al. Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with celiac disease. **Lancet** 1991;338:1350-3.
4. Fasano A. Celiac disease - How to handle a clinical chameleon. **N Engl J Med** 2003;348:2568-70.
5. Ventura A. Coeliac disease and autoimmunity. In: Lohiniemi S, Collin P, Mäki M, eds. **Changing features of coeliac disease**. Tampere: s.n., 1999:67-72.
6. Schuppan D, Hahn EG. Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2001;14 (Suppl. 1):597-605.
7. King AL, Ciclitira PJ. Celiac disease. **Curr Opin Gastroenterol** 2000;16:102-6.
8. Pocecco M, Ventura A. Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association? **Acta Paediatr** 1995;84:1432-3.
9. Vitoria JC, Castaño L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, García-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1998;27:47-52.
10. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori C, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. **Pediatrics** 2002;109:833-8.
11. Book LS. Diagnosing celiac disease in 2002: who, why and how? **Pediatrics** 2002;109:952-4.
12. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, et al. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. **Am J Gastroenterol** 2000;98:1253-7.
13. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. **J Clin Gastroenterol** 2003;36:219-21.
14. Brandt KG. **Soroprevalência de doença celíaca entre crianças e adolescentes atendidas no IMIP**. (Dissertação de Mestrado), Recife, UFPE, 2000.
15. Duro D, Bertelli M, Silveira TR. Associação de Doença Celíaca (DC) com Diabetes Mellito insulino-dependente (DMID): relato de dois casos e revisão da literatura. **Rev. AMRIGS** 1996;40:111-5.
16. Kawakami E, Lopes LA, Fagundes Neto U, Wehba J, Medeiros EH. Doença celíaca (DC) associada à diabetes mellitus insulino-dependente (DMID): relato de um caso. **Arq Gastroenterol** 1990;27:144-7.
17. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2001;33:462-5.
18. Holmes GK. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus - the case for screening. **Diabet Med** 2001;18:169-77.
19. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, et al. Latent and potential coeliac disease. **Acta Paediatr Suppl** 1996;412:10-4.
20. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schimitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. **Arch Dis Child** 1990;65:909-11.
21. Mohn A, Cerruto M, Lafusco D, Prisco F, Tumini S, Stopponi O, et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2001; 32:37-40.
22. Westman E, Ambler GR, Royle M, Peat J, Chan A. Children with celiac disease and insulin dependent diabetes mellitus - growth, diabetes control and dietary intake. **J Pediatr Endocrinol Metab** 1999;12(3):433-42.
23. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. **Acta Paediatr Suppl** 1996;412:68-75.
24. Holmes G, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease - effect of a gluten free diet. **Gut** 1989;30:333-8.
25. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. **Am J Clin Nutr** 1999;69:354-65.

Endereço para correspondência:

Gisélia Alves Pontes da Silva
Rua Simão Mendes 195/202
52050-110 Recife, PE
FAX: (81) 2126-8514
E-mail: giselialv@rce.neonline.com.br