

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Cristina Borim Coda Dias Gonçalves

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO1**

BELO HORIZONTE

2011

Cristina Borim Coda Dias Gonçalves

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTE COM DIABETES MELLITUS TIPO1**

Monografia apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Endocrinologia
Pediátrica do Departamento de
Pediatria da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais

Orientadora: Mariella Guarino Tanure

Belo Horizonte

2011



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO de **CRISTINA BORIM CODO DIAS GONÇALVES** nº de registro 2009662061. Às quatorze horas, do dia **sete de dezembro de dois mil e dez**, reuniu-se no Hospital das Clínicas da UFMG, a Comissão Examinadora de monografia indicada pela Coordenação do Curso, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1”**, requisito final para a obtenção do Grau de Especialista em Endocrinologia Pediátrica, pelo Curso de Especialização em Endocrinologia Pediátrica. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Mariella Guarino Tanure, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Mariella Guarino Tanure /Orientadora

Instituição: UFMG

Indicação: aprovada

Prof. Antonio José das Chagas

Instituição: UFMG

Indicação: aprovada

Profa. Vera Maria Alves Dias

Instituição: UFMG

Indicação: aprovada

Pelas indicações a candidata foi considerada _____
recebendo a nota final de _____ pontos.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 07 de dezembro de 2010.

Profa. Mariella Guarino Tanure /Orientadora

Mariella G. Tanure

Prof. Antonio José das Chagas

A. J. das Chagas

Profa. Vera Maria Alves Dias

V. M. Alves Dias

Profa. Ivani Novato Silva/Coordenadora

Ivani Novato Silva

Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Ivani, pelo empenho em aprimorar cada vez mais nosso conhecimento, pela dedicação e por tornar possível a minha formação em Endocrinologia Pediátrica.

Ao Dr. Chagas, por conseguir transmitir com tanto carinho e devoção um pouco de sua imensa sabedoria.

À Dra. Mariella pelo seu apoio e disponibilidade na orientação deste trabalho.

À Dra. Magda, pelos seus ensinamentos e por tornar possível a realização desta monografia.

À equipe de professores da Endocrinologia Pediátrica pelos conhecimentos e experiência transmitidos.

Ao meu marido, meu grande amor, pelo convívio, paciência, carinho e ajuda em tantos momentos de dificuldades.

Ao meu pai, meu grande incentivador, por tornar real este grande sonho.

À minha mãe e meu irmão por me apoiarem e estarem sempre presente em cada nova conquista.

Ao meu cunhado, “Digão”, pelos seus conhecimentos em informática fundamentais para execução desta monografia.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A associação entre o Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) e Doença Celíaca (DC) é descrita desde 1954. A prevalência média da DC entre tais pacientes é de 4.1%, consideravelmente superior a da população geral (0,5-1%). **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência da Doença Celíaca em crianças e adolescentes com DM1 atendidos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG). **MÉTODOS:** Foram incluídos no estudo todas as crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de DM1 que se encontravam em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG no período de março de 1999 a abril de 2009, com idades entre zero e 18 anos, totalizando 405 pacientes. Todos pacientes foram rastreados para DC na primeira consulta e posteriormente anualmente independente da sintomatologia clínica. A investigação foi realizada através da dosagem dos anticorpos da classe IgA (AGAA) e IgG (AGAG) antigliadina pela técnica ELISA segundo Volta *et al* (1985), modificada. Os pacientes com AGAA e/ou AGAG acima de duas vezes o valor de corte foram submetidos à biópsia intestinal. Os pacientes com valores de AGAA e AGAG próximos ao valor de corte mantiveram o acompanhamento clínico e laboratorial. **RESULTADOS:** Foram excluídos 15 pacientes do estudo, totalizando 390 pacientes. Destes, 56 (14,3%) apresentaram a sorologia para AGAA e/ou AGAG positivos durante o rastreamento anual para DC, sendo que em 31 pacientes esses valores se encontravam acima de duas vezes o valor de corte e foram submetidos à biópsia intestinal para a confirmação da DC. A prevalência encontrada da DC em crianças e adolescentes com DM1 em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG no período de março de 1999 a abril de 2009 foi de 3,07%. **CONCLUSÃO:** A prevalência encontrada da DC nos pacientes com DM1 foi superior à observada na população geral. Este estudo vem confirmar a necessidade do rastreamento periódico de tais pacientes.

Descritores: Diabetes Mellitus tipo 1, Doença Celíaca, Prevalência.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The association between type 1 diabetes mellitus (T1DM) and celiac disease (CD) has been described since 1954. The prevalence of CD among such patients is 4.1%, considerably higher than the general population (0.5-1%). The aim of this study is to estimate the prevalence of celiac disease in children and adolescents with T1DM treated at the Children's Division of Endocrinology, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (HC / UFMG). **METHODS:** All children and adolescents with diagnosis of type 1 diabetes who were followed at Children's Division of Endocrinology, HC/ UFMG, from March 1999 to April 2009, aged 0 to 18 year were included in the study . Total 405 patients, 216 males, mean age 11.26 years. All patients were screened for CD at the first visit and thereafter annually, regardless of clinical symptoms. The investigation was performed through the measurement of IgA (AGAA) and IgG (AGAG) antigliadin antibodies by the ELISA technique according Volta et al (1985), modified. Patients with values of AGAA and/or AGAG above two times the cutoff underwent to intestinal biopsy. Patients with AGAA and/or AGAG borderline remained the clinical and laboratory monitoring. **RESULTS:** Were excluded from the study 15 patients, totaling 390 patients. Of these, 56 (14.3%) had serology AGAA and/or AGAG positive during the annual screening for CD, 31 patients had these values above two times the cutoff and underwent intestinal biopsy for confirmation of CD. The prevalence of CD in children and adolescents with type 1 diabetes followed at the Pediatric Endocrinology Service of HC / UFMG from March 1999 to April 2009 was 3.07%. **CONCLUSION:** The prevalence of CD in patients with T1DM was higher than that observed in the general population. This study confirms the need for periodic screening of such patients.

Keywords: Diabetes mellitus type 1, Celiac Disease, Prevalence.

LISTA DE ABREVIATURAS

DM1 – Diabetes Mellitus Tipo 1

DC – Doença Celíaca

AGAA – Anticorpo antigliadina da classe IgA

AGAG – Anticorpo antigliadina da classe IgG

ATGT – Anticorpo antitransglutaminase tecidual

SUMÁRIO

1 Introdução	8
2 Objetivo	11
3 Materiais e Métodos	12
3.1 Paciente	12
3.1.1 Critério de inclusão	12
3.1.2 Critério de exclusão	12
3.2 Avaliação laboratorial	12
3.3 Análise Estatística	13
4 Resultados	14
5 Discussão	19
6 Conclusão	22
7 Referências Bibliográficas	23

1 INTRODUÇÃO

A associação entre o Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) e a Doença Celíaca (DC) é descrita desde 1954. Ambas condições estão relacionadas à presença do antígeno de histocompatibilidade humana (HLA) -DQ, codificada pelos genes DQ2 e DQ8 do cromossoma 6, sugerindo uma causa genética para a ocorrência simultânea (1).

A prevalência da DC entre os pacientes diabéticos varia de 2,2% a 13,8% (2,3), média de 4.1% nos países europeus, consideravelmente superior à prevalência da DC na população geral (0,5-1%) (4). No Brasil existem poucos estudos e a investigação da DC em pacientes diabéticos ainda não é rotina em muitos serviços. Em 2006, Tanure e colaboradores (5) realizaram um estudo sobre a prevalência da DC em crianças e adolescentes com DM1 e acompanhamento no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG), Belo Horizonte, sendo encontrando uma prevalência de 2,6%.

A DC é uma enteropatia autoimune causada pela sensibilidade ao glúten nos indivíduos geneticamente predispostos. As proteínas deletérias presentes no glúten são a gliadina do trigo, hordeína da cevada, secalina do centeio e, possivelmente, a avidina presente na aveia.

A DC causa uma atrofia de células da mucosa do intestino delgado, diminuindo a sua área de absorção, levando, como consequência, uma típica síndrome de má absorção. Caracteriza-se por perda de peso, desnutrição, distensão abdominal, diarréia e esteatorréia. A má-absorção de ferro, ácido fólico, vitamina B12, cálcio e vitamina D podem dar origem a uma anemia ferropriva, anemia megaloblástica e levar à osteoporose.

Os sintomas clássicos gastrointestinais da DC na maioria das vezes não estão presentes nos pacientes com DM1. Estes geralmente são assintomáticos, ou, oligossintomáticos, porém podem apresentar manifestações extra-intestinais, como baixa estatura e atraso puberal em cerca de 30% dos casos. Alguns autores consideram crises hipoglicêmicas de difícil controle como resultado possível de uma absorção inadequada de nutrientes (6).

Nos pacientes com DM1, o diagnóstico da DC precede o diagnóstico do diabetes em apenas 10-25% dos casos. Geralmente, é descoberta no rastreamento inicial dos pacientes com primo diagnóstico de DM1 (70 a 80%) ou mais, raramente,

ao longo do tempo, durante o seu seguimento ambulatorial (6).

O diagnóstico da DC é baseado na associação entre os achados clínicos e a sorologia, confirmados pela histologia. São três os principais testes sorológicos para a detecção da intolerância ao glúten: anticorpo antigliadina, anticorpo antiendomísio e anticorpo antitransglutaminase tecidual. Os marcadores sorológicos são úteis para a identificação dos indivíduos que deverão submeter-se à biópsia de intestino delgado e, também, para o acompanhamento do paciente celíaco, como, por exemplo, para detectar transgressão à dieta (7).

O anticorpo antigliadina (AGA) foi descrito por Haeney et al., em 1978, pela técnica de ELISA. A especificidade do anticorpo da classe IgA (AGAA) (71% a 97% nos adultos e 92% a 97% nas crianças) é maior do que da classe IgG (AGAG) (50%). A sensibilidade é extremamente variável em ambas as classes (8).

O anticorpo antiendomísio da classe IgA, descrito por Chorzelski et al, em 1984, é baseado na técnica de imunofluorescência indireta. Apresenta alta sensibilidade (entre 88% e 100% nas crianças e entre 87% a 89% no adulto), sendo baixa em crianças menores de dois anos, e sua especificidade também é alta (91% a 100% nas crianças e 99% nos adultos). É um teste que depende da experiência do examinador, de menor custo/benefício e de técnica mais trabalhosa (8).

O anticorpo antitransglutaminase tecidual da classe IgA, descrito por Dieterich et al., em 1997, obtido pelo método de ELISA, apresenta elevada sensibilidade (92% a 100% em crianças e adultos) e alta especificidade (91% a 100%). Baseado no seu custo relativamente baixo e na maior facilidade técnica é o exame de escolha no rastreamento inicial da DC (8).

Em pacientes portadores de deficiência de imunoglobulina A podem ocorrer resultados falsos negativos dos testes sorológicos dos anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase da classe IgA. Por este motivo, indica-se a dosagem sérica da imunoglobulina A naqueles pacientes com suspeita clínica de DC, porém com sorologia negativa. (9)

Até o momento, os marcadores sorológicos para DC não substituem o exame histopatológico do intestino delgado, que continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico da DC. A lesão clássica consiste em uma mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas, epitélio superficial cubóide, com vacuolizações, borda estriada borrada, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos. (9)

O diagnóstico precoce da DC é fundamental, já que o início do tratamento adequado diminui o risco de possíveis complicações que podem ocorrer nos pacientes não tratados, como o adenocarcinoma intestinal e o linfoma de Hodgkin. As possíveis complicações independem da forma de apresentação da doença, seja ela sintomática ou não e o risco de aparecimento parece ser proporcional ao tempo de exposição ao glúten. (4)

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência da DC em crianças e adolescentes com DM1 em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

3.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todas as crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de DM1 que se encontravam em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG no período de março de 1999 a abril de 2009, com idades entre zero e 18 anos, totalizando 405 pacientes.

3.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

O critério de exclusão foi a perda de seguimento ambulatorial por mais de três anos.

3.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os pacientes foram submetidos à dosagem dos anticorpos antigliadina da classe IgA e IgG na primeira consulta e posteriormente anualmente independente da sintomatologia clínica. Os testes foram realizados pela técnica ELISA, segundo Volta *et al.* (1985), modificada. As sorologias consideradas positivas foram aquelas com títulos de anticorpos antigliadina da classe IgA (AGAA) acima de 0,041 unidade arbitrária (UA) e anticorpos antigliadina da classe IgG (AGAG) acima de 0,141 UA.

Os pacientes com AGAA e/ou AGAG acima de duas vezes o valor de corte foram submetidos à biópsia intestinal. Em nove pacientes foram realizados dosagem do anticorpo antiendomísio.

Os pacientes com valores de AGAA e AGAG abaixo de duas vezes o valor de corte mantiveram o acompanhamento clínico e laboratorial.

O diagnóstico da DC foi confirmado pela biópsia intestinal. As alterações histológicas foram graduadas pelos critérios de Marsh (10):

Estágio 0 (padrão pré-infiltrativo): sem alterações histológicas;

Estágio I (padrão infiltrativo): a arquitetura da mucosa apresenta-se normal, porem há um aumento do infiltrado dos linfócitos intra-epiteliais (LIE);

Estágio II (lesão hiperplásica): caracterizado por alargamento e ramificação das criptas e aumento do número de LIE;

Estágio III (padrão destrutivo): atrofia vilositária, hiperplasia críptica e aumento do número de LIE;

Estágio IV (padrão hipoplásico): caracterizado por atrofia total com hipoplasia críptica.

As alterações histológicas caracterizadas como Marsh III e/ou IV foram caracterizadas como compatíveis com a DC .

3.3 ANALISE ESTATÍSTICA

Os dados foram armazenados no programa EPI INFO versão 6.0 (11) e analisados no programa Excel, versão 12.0 (12).

Os dados estatísticos descritivos utilizados foram a média, o desvio padrão, a mediana e valores mínimos e máximos.

O intervalo de confiança a 95% foi calculado pelo método Fleiss quadrático.

4 RESULTADOS

Dos 405 pacientes que iniciaram o estudo, 15 foram excluídos por perderem o seguimento ambulatorial por mais de três anos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG, totalizando então 390 pacientes.

Destes 390 pacientes, 56 (14,3%) apresentaram a sorologia para o anticorpo antigliadina IgA e/ou IgG positivos durante o rastreamento anual para DC. Estes pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo 1. Pacientes com AGAA e/ou AGAG abaixo de duas vezes o valor de corte.

Grupo 2. Pacientes com AGAA e/ou AGAG acima de duas vezes o valor de corte

Dos 56 pacientes, 21 (37,5%) se enquadraram no grupo 1 (11 do sexo feminino) e 35 pacientes (62,5%), no grupo 2, sendo 23 do sexo feminino.

O grupo 1 foi acompanhado com novas sorologias anuais, sendo que em seis casos (28,5%) as sorologias se negativaram ao longo do tempo. As características do grupo 1 estão resumidas na tabela 1:

TABELA 1. *Características Clínicas e Laboratoriais dos pacientes diabéticos com anticorpo da classe IgAe/ou IgG antigliadina abaixo de duas vezes o valor de corte (Grupo 1)*

Valores Plasmáticos	Idade (anos)	AGAA*	AGAG*
Média	9,8	0,059	0,218
Desvio Padrão (DP)	±4,150	±0,016	±0,169
Mediana	10	0,056	0,110
Máximo	18	0,084	0,283
Mínimo	3	0,041	0,141

* Antigliadina IgA e IgG. Valores plasmáticos de referência IgA < 0,041; IgG < 0,141

Dos 35 pacientes do grupo 2, 29 foram submetidos à biópsia duodenal. Uma paciente se negou à realização deste procedimento. Em cinco casos foram realizadas as dosagens do anticorpo antiendomísio que se mostrou negativa e optou-se pelo acompanhamento dos mesmos devido à sua maior especificidade (8). Das 29 biópsias realizadas, 17 não obtiveram o padrão celíaco e 12 apresentaram este padrão, confirmando então a DC. O grupo 2 foi então subdividido em dois grupos:

Grupo 2.1. Pacientes com biópsia sem padrão celíaco.

Grupo 2.2. Pacientes com biópsia com padrão celíaco.

No grupo 2.1, $n=17$, sete pacientes eram do sexo feminino. A tabela 2 refere-se aos dados do grupo 2.1.

TABELA 2. *Características Clínicas e Laboratoriais dos pacientes diabéticos com anticorpo da classe IgA e/ou IgG antigliadina acima de duas vezes o valor de corte e biópsia sem padrão celíaco (Grupo 2.1)*

	Idade (anos)	Valores Plasmáticos	
		AGAA*	AGAG*
Média	10,7	0,121	0,259
Desvio Padrão (DP)	±4,71	±0,058	±0,658
Mediana	11	0,103	0,277
Máximo	17	0,257	0,315
Mínimo	2	0,063	0,211

* Antigliadina IgA e IgG. Valores plasmáticos de referência IgA < 0,041; IgG < 0,141

No grupo 2.2, formado por 12 pacientes com biópsia intestinal com padrão celíaco, e, portanto com DC confirmada, oito eram do sexo feminino. As características clínicas e laboratoriais deste grupo estão resumidas nas tabelas 3 e 4.

TABELA 3. *Características Clínicas dos pacientes diabéticos com anticorpo da classe IgA e/ou IgG antigliadina acima de 2 vezes o valor de corte e biópsia com padrão celíaco (Grupo 2.2)*

	Sexo	Idade ao Diagnóstico DM1 (anos)	Idade ao Diagnóstico DC (anos)	Tempo de evolução DM1/DC (anos)*	Sintomas GI	Condições Associadas
Pacientes						
1	F	12	13	1	Ausente	
2	F	4	7	3	Presente	Baixa VC
3	F	2,11	2,11	0	Ausente	
4	F	4,7	6,11	2,4	Presente	
5	M	6,4	8,4	2	Ausente	Baixo GP
6	M	1,8	16,11	14,3	Presente	
7	M	0,9	4,7	3,7	Presente	SPG II
8	M	1,2	5,4	4,2	Presente	
9	F	4,7	10,1	5,4	Presente	Psoríase
10	F	2,3	4,3	1,9	Presente	
11	F	1,2	2,2	1	Presente	Hipotireoidismo
12	F	13	16,6	3,6	Presente	
Média		4,52	8,01	3,54		
DP		±4,10	± 4,98	±3,71		
Mediana		3,15	6,55	2,7		
Máximo		6,4	16,11	14,3		
Mínimo		0,9	2,2	0		

DM1, diabetes mellitus tipo1; DC, doença celíaca; F, feminino; M, masculino; GI, gastrointestinal; VC, velocidade de crescimento, SPG II, síndrome poliglandular auto-imune do tipo II; DP, desvio padrão.* Tempo de evolução do DM1 até o diagnóstico inicial da DC.

TABELA 4. *Características Clínicas dos pacientes diabéticos com anticorpo da classe IgA e/ou IgG antigliadina acima de 2 vezes o valor de corte e biópsia com padrão celíaco (Grupo 2.2)*

Paciente	Valores Plasmáticos		Antiendomísio
	AGAA*	AGAG*	
1	0,049	0,250	Não realizado
2	0,00	0,258	Positivo
3	0,141	0,234	Negativo
4	0,00	0,310	Não realizado
5	0,091	0,00	Negativo
6	0,419	0,00	Positivo
7	0,210	0,00	Não realizado
8	0,279	0,450	Positivo
9	0,00	0,292	Positivo
10	0,240	0,230	Positivo
11	0,123	0,159	Negativo
12	0,00	0,560	Positivo
Média	0,173	0,326	
Desvio Padrão	0,127	0,126	
Mediana	0,141	0,292	
Máximo	0,419	0,450	
Mínimo	0,091	0,210	

* Antigliadina IgA e IgG. Valores plasmáticos de referência IgA < 0,041; IgG < 0,14

Não foi possível o cálculo da sensibilidade e especificidade do exame antigliadina, pois a amostra não continha um grupo controle. A biópsia de intestino delgado, exame padrão-ouro, foi realizada somente naqueles pacientes com a dosagem dos anticorpos positiva. O valor preditivo positivo (VPP) foi de 44,4%, com intervalo de confiança (IC) a 95% de 26% a 64,4%.

Em 22 dos 29 pacientes com anticorpos antigliadina acima de duas vezes o valor de corte submetidos à biópsia intestinal, também foi realizada a dosagem do antiendomísio da classe IgA, sendo encontrado um resultado falso positivo e três falsos negativos. Os dados estatísticos sobre este exame se encontram na tabela 5:

TABELA 5. *Valores obtidos em relação ao exame antiendomísio*

	Porcentagem	IC (%)
Sensibilidade	66	30.9-91.0
Especificidade	92.3	62.1-99.6
VPP	85.7	42-99.2
VPN	80	51.4-94.7

VPP, valor preditivo positivo; VPN valor preditivo negativo

A prevalência encontrada da DC em crianças e adolescentes com DM1 em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG de março de 1999 a abril de 2009 foi de 3,07%.

5 DISCUSSÃO

A prevalência da DC em pacientes com DM1 encontrada no presente estudo foi semelhante à relatada em pesquisas anteriores (1,3,13).

Tanure e colaboradores (5) avaliaram a prevalência da DC em 236 crianças e adolescentes com DM1 atendidos no mesmo Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG no período de março de 1999 a maio de 2001 e encontraram uma prevalência de 2,6%. Os marcadores utilizados para o rastreamento foram os mesmos e as sorologias foram feitas anualmente. No período de maio de 2001 a abril de 2009, 6 novos casos de DC foram confirmados.

Embora o anticorpo antitransglutaminase tecidual (ATGT) atualmente venha sendo indicado como o marcador de escolha para o rastreamento da DC (7), a triagem realizada no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG em pacientes com DM1 é feita através da dosagem do anticorpo antigliadina. Bahia e colaboradores (14) demonstraram sensibilidade e especificidade para AGAA de 81.1% e 95.2%, para AGAG 89,2 e 83.9% e para o ATGT de 83.9% e 96.8% respectivamente. Devido ao custo maior do exame ATGT e à associação da DC com a imunodeficiência de IgA (15) o anticorpo antigliadina apresenta-se como uma boa opção para a triagem da DC.

Os pacientes com resultados de AGAA e AGAG abaixo de duas vezes o valor de corte mantiveram o acompanhamento clínico e laboratorial. Em 28,5% dos casos as sorologias se negativaram e os demais valores permaneceram sempre próximos ao valor de corte estabelecido. Devido à esta flutuação observada nos títulos destes anticorpos durante o seguimento laboratorial, houve uma tendência à realização da biópsia naqueles pacientes com valores fortemente positivos (16).

A sensibilidade do anticorpo antiendomísio encontrada neste estudo foi de 66%, menor do que a observada na literatura (7), possível consequência da pequena amostra estudada ($n=22$). A especificidade deste anticorpo foi de 92.3%, a mesma encontrada por Tanure e colaboradores em 2006 (5). É um exame examinador dependente e de técnica mais elaborada.

Discordante da literatura, em relação aos sintomas apresentados pelos pacientes diabéticos no momento do diagnóstico da DC, a maioria relatou a presença de sintomas gastrointestinais, apesar de interrogados retrospectivamente. Em um caso a manifestação inicial foi a diminuição da velocidade de crescimento, a

partir do momento da retirada do glúten da dieta houve uma recuperação considerável.

O tempo médio de aparecimento da DC nos pacientes com primo diagnóstico de DM1 foi de $3,54 \pm 3,71$ anos. Em somente um paciente o diagnóstico da DC ocorreu simultaneamente ao diagnóstico do DM1. O diagnóstico da DC foi realizado em crianças e adolescentes com menos de dez anos de evolução diabetes em 91,6%, sendo que 75% apresentavam tempo de duração do DM1 menor do que 4 anos. O maior intervalo percebido entre o diagnóstico do DM1 e da DC foi de 14 anos e 3 meses, observado em um paciente com diagnóstico prévio de DM1. Apesar de incomum, alguns estudos mostram a soroconversão em intervalos maiores (17,18). Cerutti e colaboradores (19) demonstram que 75% das crianças e adolescentes tiveram o diagnóstico da DC próximo de quatro anos de evolução do diabetes. E observaram tendência à diminuição da prevalência conforme aumento do tempo de DM1 sendo raramente diagnosticada após dez anos de doença.

Não há ainda consenso na literatura a respeito da freqüência da realização da triagem para DC em pacientes com DM1. Larsson e colaboradores (20) recomendam a triagem ao diagnóstico do DM1 e anualmente por pelo menos dois anos. Freemark e colaboradores (21) recomendam o rastreamento até pelo menos a finalização da puberdade e do crescimento. A Sociedade Internacional para o Diabetes na Criança e Adolescente (ISPAD)(22) recomenda o rastreamento ao diagnóstico inicial e anualmente até pelo menos cinco anos de doença.

As recomendações da *American Diabetes Association* (23) publicadas em 2010 são as seguintes:

- Crianças com DM1 devem ser rastreadas para DC através da dosagem dos anticorpos antiendomísio ou antitransglutaminase tecidual, com documentação de níveis séricos normais de imunoglobulina A. (E*)

- Os testes devem ser repetidos se houver diminuição da velocidade de crescimento, baixo ganho ou perda ponderal ou sintomas gastrointestinais. (E*)

- Deve-se considerar o rastreamento periódico de crianças assintomáticas. (E*)

- Crianças com sorologias alteradas devem ser referenciadas a um gastroenterologista pediátrico para avaliação (E*)

- Crianças com DC confirmada devem ser acompanhadas por um nutricionista para orientações sobre a dieta isenta de glúten. (E*)

* Nível de evidência E: baseado em consenso entre os especialistas ou em experiência clínica.

6 CONCLUSÃO

A prevalência encontrada da DC nas crianças e adolescentes com DM1 em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG foi de 3,07%, superior à prevalência da DC na população geral. Seis novos casos foram confirmados de maio de 2001 a abril de 2009. Tais achados justificam o rastreamento periódico da DC nos pacientes diabéticos.

Apesar de a literatura relatar que a maioria dos pacientes diabéticos não apresentam sintomas ao serem diagnosticados com DC, 75% dos nossos pacientes relataram a presença de sintomas gastrointestinais como dor, distensão abdominal e diarreia. Deve-se salientar de que a análise retrospectiva destas manifestações pode ter influenciado no resultado.

A maioria dos pacientes apresentaram DC em até 10 anos após o diagnóstico do DM1 (91,6%), sendo 75% dos casos de ocorrência em até 4 anos de diabetes. Estudos mais recentes mostram uma diminuição importante da prevalência conforme aumento do tempo de DM1, sendo raramente diagnosticada após dez anos de doença (19).

A prevalência encontrada da DC nos pacientes com DM1 foi superior à observada na população geral. Este estudo vem ressaltar a importância do rastreamento periódico de tais pacientes.

Havia indicação para realização da biópsia intestinal para confirmação da DC em cinco dos 35 pacientes (14,2%) com anticorpos da classe IgA e/ou IgG antigliadina acima de duas vezes o valor de corte. Tal fato corrobora para a necessidade da criação de um protocolo a ser seguido no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC/UFMG.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whitacker, F.C.F. Et al. Prevalência e Aspectos Clínicos da Associação de Diabetes Mellitus Tipo 1 e Doença Celíaca. **Arq Bras Endocrinol Metab.**v. 52, n.4, p. 52-4.2008
2. Salardi, S. et al. Prevalence of Celiac Disease en Children with Type 1 Diabetes Mellitus Increased in the Mid-1990s: An 18 –year Longitudinal Study Based on Anti-endomysial Antibodies. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** v. 46, n. 612, p. 612-14. 2008.
3. Picarelli, A. et al. Anti-endomysial antibody of IgG1 isotype detection strongly increases the prevalence of celiac disease in patient affect by type 1 diabetes mellitus. **Clinical and Experimental Immunology.** v. 142, p. 111-15. 2005.
4. Serrat, C.M; Hoineff, C.; Meirelles, R.M.R.; Kupfer, R. Diabetes e Doenças Auto-Imunes: Prevalência de Doença Celíaca em Crianças e Adolescentes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 52, n. 9, p. 1461-65. 2008.
5. Tanure, M.G. Et al. Prevalence of Celiac Disease in Brazilian Children with Type 1 Diabetes Mellitus. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** v. 42, p.155-58. 2006.
6. Franzese, A. et al. Update on Celiac Disease and Type 1 Diabetes Mellitus in Childhood. **J Pediatr Endocrinol Metab.** v. 20, p. 1257-62. 2007.
7. Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva.Gestão 2009-2010 Presidente: Dr. Carlos Alberto Cappellanes. Comissão de Diretrizes e Protocolos. Presidente: Dr. Edivaldo Fraga Moreira
8. Hill, I.D. et al. Guideline for the Diagnostic and treatment of Celiac Disease in children: recommendation of the North America Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **J Ped Gastroenterol Nutr.** v. 40, p. 1-14. 2005.
9. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. Ministério da Saúde.[Http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0307_17_09_2009.htm](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0307_17_09_2009.htm)

10. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). **Gastroenterology**. v. 102, p. 330-54. 1992.
11. Dean, A.G.; Dean, J.A; Coulombier, D. Epi-Info, version 6: *a word processing, database and statistic programs for epidemiology on microcomputers*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994.
12. Software Microsoft Excel. Para Mac 2008. Versão 12.0.
13. Barera, G. et al. Screening of diabetic children for celiac disease with antigliadin antibodies and HLA typing. **Arch Dis Child**. v. 66, p. 491-4. 1991.
14. Bahia, M. et al. Determining IgA and IgG Antigliadin, IgA Antitransglutaminase, and Antiendomysial Antibodies in Monkey Esophagus and in Umbilical Cord for Diagnosis of Celiac Disease in Developing Countries. **J Ped Gastroenterol Nutr** . v. 45, p. 551-57. 2007.
15. Collin, P. et al. Selective IgA deficiency and celiac disease. **Scand J Gastroenterol** . v. 27, p.367-71. 1992.
16. Smith, C.M. Et al. Prevalence of celiac disease and Longitudinal follow-up antigliadin antibody satatus in children and adolescente with type 1 diabetes mellitus. **Pediatric Diabetes**. v.1, p.199-203. 2000.
- 17.Viscardi, M. et al. Occurrence of coeliac disease after the onset of insulin-dependent diabetes mellitus: a six year follow up. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. v. 31, s. 216
18. Maeki, M. et al. Seroconversion of reticulín autoantibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes mellitus. **Gut**. v. 36, p. 239-242. 1995.
19. Cerutti, F. et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescent with type 1 diabetes. **Diabetes Care**. v. 27, p. 1294-8. 2004.
20. Larsson, K. et al. Annual screening detecs celiac disease in children with type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes**. v. 9, p. 354-59. 2008.

21. Freemark, M.; Levitsky, L. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes. **Diabetes Care**. v. 26, p. 1932-39. 2003.
22. Kordonouri, O. et al. Other complications and conditions associated with diabetes in children and adolescents. **Pediatric Diabetes**. v.10, s. 12, p. 204-10. 2009.
23. American Diabetes Association. Standart of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**. v. 33, s.1. 2010.