

Doença celíaca em crianças e adolescentes com síndrome de Down

Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome

Renato M. Nishihara¹, Lorete M. S. Kotze², Shirley R. R. Utiyama³,
Nanci P. Oliveira⁴, Patrícia T. Fiedler⁴, Iara T. Messias-Reason³

Resumo

Objetivos: Alta prevalência de doença celíaca em pacientes com síndrome de Down tem sido descrita em vários países. No entanto, no Brasil ainda não há relatos mostrando essa associação. O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes com síndrome de Down no sul do Brasil.

Métodos: Setenta e um pacientes (32 do sexo feminino e 39 masculino, 2-18 anos) provenientes de Curitiba, Brasil, foram estudados. Oitenta indivíduos (42 do sexo masculino e 38 feminino, 2-19 anos) foram utilizados como controles do estudo. Todas as amostras foram investigadas para anticorpo anti-endomísio (EmA) e anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG). O EmA foi pesquisado através de imunofluorescência indireta usando cordão umbilical como substrato e o anti-tTG através da técnica de ELISA, utilizando transglutaminase tecidual como antígeno. As dosagens de IgA foram realizadas por turbidimetria.

Resultados: Cinco pacientes com síndrome de Down (7%) foram positivos para EmA-IgA, com títulos entre 1/5 to 1/80 e catorze (17,5%) para anti-tTG (21-340 units). Todos os pacientes positivos para EmA apresentaram simultaneamente positividade para o anti-tTG. Os achados clínicos e histológicos na mucosa intestinal confirmaram doença celíaca em quatro pacientes. O outro paciente EmA positivo não foi submetido a biópsia duodenal. Os pacientes positivos apenas para anti-tTG apresentaram valores limítrofes (< 25 unidades) e eram assintomáticos. Nenhum indivíduo do grupo controle foi positivo para EmA ou anti-tTG. Nenhuma amostra do estudo foi deficiente para IgA.

Conclusões: Os dados do presente estudo mostram alta prevalência (5,6%) de doença celíaca confirmada em crianças e adolescentes com síndrome de Down da região sul do Brasil.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(5):373-6: Anticorpos anti-endomísio, anticorpos anti-transglutaminase, doença celíaca, síndrome de Down.

Abstract

Objectives: High prevalence rates of celiac disease in patients with Down syndrome have been reported in several countries. However, in Brazil there are no data regarding this association. In this study we report the prevalence of celiac disease in Down syndrome children and adolescents from southern Brazil.

Methods: Seventy-one patients (32 female and 39 male, 2-18 years) from Curitiba, Brazil, were studied. Eighty young people (42 male and 38 female, 2-19 years) were used as controls. All subjects were screened for the IgA-antiendomysium antibody (EmA) and IgA anti-tecdial transglutaminase (anti-tTG). EmA was measured by an immunofluorescence assay using umbilical cord as the substrate and anti-tTG by ELISA with tecidual transglutaminase as the antigen. The total IgA serum level was determined by turbidimetry.

Results: Five DS patients (7%) were positive for EmA-IgA, with titers from 1/5 to 1/80 and 14 (17.5%) for anti-tTG (21-340 units). All EmA positive patients also presented anti-tTG antibodies simultaneously. Clinical and histological findings of the intestinal mucosa confirmed celiac disease diagnoses in four patients. The other EmA positive patient was asymptomatic and was not submitted to duodenal biopsy. Patients only positive for anti-tTG presented borderline values (< 25 units) and were asymptomatic. None of the controls were positive for EmA or anti-tTG. No Down syndrome patients or controls presented IgA deficiency.

Conclusions: These data indicate a high prevalence (5.6%) of confirmed celiac disease in Down syndrome patients from southern Brazil.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(5):373-6: Antiendomysium antibodies, anti-transglutaminase antibodies, celiac disease, Down syndrome.

1. Mestre. Laboratório de Imunopatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.
2. Doutor. Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Hospital Universitário Cajuru, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, PR.
3. Doutor. Laboratório de Imunopatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.
4. Doutor. Ambulatório da Síndrome de Down, Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.

Artigo submetido em 21.09.04, aceito em 13.04.05.

Como citar este artigo: Nishihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT. Doença celíaca em crianças e adolescentes com síndrome de Down. *J. Pediatr (Rio J)*. 2005;81:373-6.

Introdução

A Síndrome de Down (SD) é a anomalia cromossômica que se observa com maior frequência na população em geral. Afeta 1 a cada 800 recém-nascidos em todo o mundo e é o principal fator genético no desenvolvimento de retardo mental moderado¹.

Diferentes estudos têm demonstrado que pacientes com SD apresentam várias disfunções imunológicas^{2,3}, que os predis põem a uma maior frequência de infecções recorrentes, assim como de doenças autoimunes. Vários estudos já foram publicados relatando alto grau de associação entre

SD e doenças autoimunes⁴⁻⁶, principalmente doença celíaca (DC)⁷⁻¹¹ e tireoidite autoimune^{12,13}.

A DC afeta indivíduos de todas as idades e caracteriza-se por uma intolerância permanente ao glúten. Em sua forma clássica, a DC se manifesta através de sintomas e sinais de má absorção intestinal. A doença pode, no entanto, ocorrer de uma forma silenciosa ou latente¹⁴. De acordo com Marsh¹⁵, a mucosa duodenal pode estar normal ou apresentar alterações que podem variar de atrofia leve a graves na arquitetura da mucosa. O tratamento feito com uma dieta isenta de glúten promove a recuperação clínica da mucosa duodenal; caso a dieta seja interrompida os sintomas da doença irão retornar¹⁴. A forma clássica da sintomatologia da DC, com a presença de diarreia, vômitos perda de peso aparece em poucos casos. A maioria dos pacientes apresenta sintomas gastroenterológicos não específicos, como dispepsia, dor abdominal, flatulência e alteração do funcionamento intestinal. Essas características geralmente causam atraso no diagnóstico da DC e levam a abordagem incorreta dos pacientes¹⁴.

Em 1975, Bentley relatou pela primeira vez uma associação entre a DC e a SD¹⁶. Nos anos seguintes, vários trabalhos mostraram maior frequência de DC em indivíduos com SD em diferentes populações, com prevalência variando de 3,2 a 10,3%⁷⁻¹¹. O presente estudo teve como objetivos investigar a prevalência de DC em crianças com SD da região Sul do Brasil.

Materiais e métodos

A presente pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética de nossa instituição.

Pacientes

Setenta e um pacientes consecutivos com SD (32 do sexo feminino e 39 do sexo masculino) com idade variando de 2 a 18 anos, média 6,12 anos, do Ambulatório da Síndrome de Down do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), foram incluídos no estudo. Os pacientes maiores de 18 anos foram excluídos do estudo. Familiares em primeiro grau das crianças assinaram um consentimento informado antes da coleta de 3 ml de sangue dos pacientes. As amostras foram centrifugadas e os soros foram separados, aliquotados e imediatamente armazenados à temperatura de -80°C. Apenas os pacientes positivos para EmA-IgA/anti-tTG foram reavaliados clinicamente e submetidos a endoscopia digestiva alta. A hiperplasia de criptas e a atrofia vilositária foram classificadas como parcial (AVP) ou total (AVT), de acordo com Marsh¹⁵.

Controles

Amostras de sangue de 80 crianças saudáveis residentes na mesma área geográfica dos pacientes, na mesma faixa de idade (de 2 a 19 anos, média 8,02 anos) e de ambos os sexos (38 do sexo feminino e 42 masculino) foram utilizados como grupo controle.

EmA-IgA

Todas as amostras foram investigadas para os EmA-IgA de acordo com Volta *et al.*¹⁷, através de imunofluorescência indireta, utilizando cordão umbilical humano como substrato e anti-IgA humano conjugado com isotiocianato de fluoresceína (FITC) (INOVA, USA).

Anticorpos Anti-tTG

Os anticorpos IgA anti-transglutaminase foram determinados pela técnica de *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), utilizando-se o kit comercial da INOVA Inc. (San Diego, CA, USA), conforme descrito por Dieterich *et al.*¹⁸. Foram considerados positivos valores superiores a 20 unidades.

IgA sérica

As concentrações de IgA sérica foram determinadas por turbidimetria (Behring, Alemanha).

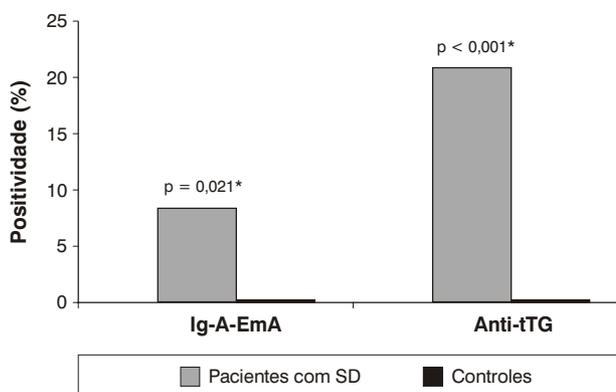
Análise estatística

Os dados foram analisados com o software *Statistica* (Microsoft, USA), utilizando-se o teste exato de Fisher.

Resultados

A triagem sorológica para DC utilizando-se os anticorpos EmA e tTG foi realizada em 71 pacientes com SD e em 80 crianças saudáveis.

Os resultados, tanto para os pacientes com SD como controles, são mostrados na Figura 1. Uma positividade altamente significativa do EmA-IgA ($p = 0,021$) e do anti-tTG ($p < 0,001$) foi observada em pacientes com SD quando comparados aos controles. Cinco pacientes com SD (7%; 5/71), quatro do sexo masculino e um do sexo feminino, foram positivos para EmA-IgA, com títulos entre 1/5 a 1/80. Catorze pacientes (17,5%; 14/71), sete meninos e sete meninas, apresentaram-se positivos para anticorpos anti-tTG, com valores de 21 a 340 U/ml.



* Teste exato de Fisher.

Figura 1 - Anticorpos anti-endomísio (Ig-A-EmA) e anti-transglutaminase (tTG) em pacientes com síndrome de Down e controles

Cinco desses pacientes foram positivos também para os EmA-IgA e os outros nove tiveram resultados positivos somente para os anticorpos anti-tTG, apresentando valores limítrofes (Tabela 1).

Nenhum dos 80 controles apresentou resultados positivos para EmA-IgA ou anti-tTG.

Entre os cinco pacientes positivos para os anticorpos EmA-IgA e anti-tTG, três apresentaram sintomas clínicos como diarreia, dor abdominal, anemia e problemas de crescimento (Tabela 1). Quatro deles foram submetidos a endoscopia digestiva alta seguida de biópsia do mucosa duodenal. Em todos eles foram observados, na mucosa duodenal, aspectos histológicos compatíveis com DC, sendo que três deles apresentaram atrofia total vilositária e um deles atrofia parcial de vilosidade. Apenas um paciente assintomático (EmA 1/5, anti tTg = 72 UI) não realizou endoscopia digestiva e posterior biópsia duodenal. Dessa forma, a prevalência da DC confirmada entre os pacientes com SD investigados foi de 5,6% (4/71).

Nenhum dos pacientes com SD e indivíduos controle apresentou deficiência de IgA.

Discussão

Este é o primeiro estudo a demonstrar a prevalência de DC em crianças com SD no Brasil. Nossos resultados confirmaram o aumento da prevalência de DC entre pacientes com SD, já relatada por vários estudos desenvolvidos na Europa, América do Norte e Argentina⁷⁻¹¹. A prevalência de DC na população em geral nesses países varia de 1:200 a 1:2.000 e entre pacientes com SD pode ser de 20 a 200

vezes maior. No Brasil, a prevalência de DC é estimada em 0,14% (1:687) na região centro-oeste¹⁹ e 0,1% (1:1.000) na região sul²⁰.

Embora nem todos os pacientes positivos para EmA de nosso estudo tenham sido submetidos à biópsia intestinal, a prevalência confirmada de pacientes com SD ainda assim foi alta (5,6%; 1:18) quando comparada com a população em geral da mesma área geográfica (1:1.000). Se levarmos em conta a prevalência de DC diagnosticada através do EmA positivo, essa prevalência é de 7%. O alto grau de associação de DC com SD ainda não foi totalmente esclarecido, no entanto, os portadores dessas afecções freqüentemente apresentam disfunções imunológicas, ficando predispostos às doenças autoimunes, tais como doenças da tireóide, diabetes melito tipo 1, lúpus e artrite^{4,5,6,12}. Além disso, essa associação pode estar relacionada a marcadores genéticos comuns compartilhados. Já foi demonstrado que portadores da SD com DC apresentam DC característica associada aos antígenos leucocitários humanos de alto-risco (HLA) DR3 e alelos DQ2²¹. Além disso, as desordens genéticas causadas pelo desequilíbrio cromossômico podem estar relacionadas a uma maior expressão da DC em pacientes com SD.

Diferentes estudos já demonstraram que o exame mais sensível e específico para o diagnóstico da DC é a determinação dos anticorpos EmA. Durante nossa pesquisa, cinco pacientes apresentaram resultados positivos para os EmA-IgA (7%) e quatro deles foram submetidos à biópsia duodenal. Todos os pacientes que realizaram a biópsia intestinal mostraram manifestações clínicas e alterações histológicas da mucosa intestinal compatíveis com DC. O

Tabela 1 - Anticorpos anti-endomísio (Ig-A-EmA) e anti-transglutaminase (tTG), sintomas e aspectos histológicos em pacientes com SD

Pacientes	Sexo	Idade	EmA-IgA	Anti tTG* (U/ml)	Sintomas	Aspectos histológicos
C.M.	M	6	POS 1/5	72	Sem sintomas	NR
A.M.E.	M	8	POS 1/5	30	Dipepsia, problemas de crescimento, dor abdominal	Atrofia parcial
R.D.	F	18	POS 1/80	198	Diarreia, dor abdominal	Atrofia total
R.K.	M	6	POS 1/80	176	Diarreia, déficit de crescimento	Atrofia total
R.S.A.	M	10	POS 1/80	340	Sem sintomas	Atrofia total
S.R.O.	F	4	Negativo	22	Sem sintomas	NR
L.P.	F	12	Negativo	21	Sem sintomas	NR
R.I.	F	3	Negativo	24	Sem sintomas	NR
A.O.S.	F	15	Negativo	23	Sem sintomas	NR
E.H.S.	F	3	Negativo	24	Sem sintomas	NR
L.I.H.	M	3	Negativo	24	Sem sintomas	NR
D.M.S.	M	7	Negativo	23	Sem sintomas	NR
S.R.O.	F	5	Negativo	31	Sem sintomas	NR
J.B.	M	4	Negativo	39	Sem sintomas	NR

NR = não realizada.

* Valores de referência < 20 U/ml = Negativo; 20 a 30 U/ml = parcialmente positivo, > 30 U/ml = positivo.

outro paciente com EmA-IgA e anti tTG positivos, era assintomático e não foi submetido à biópsia. É possível que esse paciente tenha uma forma latente de DC e será monitorado pelos clínicos. Assim, a triagem sorológica com o EmA mostrou alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DC nos pacientes deste estudo. Nossos resultados corroboram o conceito amplamente aceito de que EmA-IgA é um teste de triagem específico para a DC.

Os pacientes EmA negativo e anti-tTg positivo, que não foram submetidos à biópsia duodenal, estão sendo acompanhados. Alguns estudos mencionam que os anticorpos anti-tTg podem estar positivos em outras doenças, tais como doenças inflamatórias intestinais, doença hepática crônica e diabetes melito²². Além disso, a menor especificidade do anti-tTG pode estar associada ao uso do extrato do fígado de porquinho da Índia como antígeno no kit de ELISA. Recentemente, o uso da transglutaminase tecidual como um antígeno purificado aumentou a especificidade desse ensaio²³.

Nos primeiros 2 anos de vida, a maioria dos pacientes com DC apresenta sintomas clássicos e quando associados com a SD esse diagnóstico quase sempre é postergado. Certas características das crianças com SD, como abdômen distendido, e a tendência a se considerar atraso no crescimento como consequência natural da síndrome, podem ser responsáveis pela dificuldade em se diagnosticar a DC nesses pacientes. Vários autores consideram que a DC é subestimada como causa dos sintomas de diarreia, desnutrição ou déficit de desenvolvimento em pacientes com SD^{9,24}.

A importância da investigação para DC em pacientes com SD tem sido mostrada em estudos recentes, que recomendam a realização de exames a cada dois anos, já que indivíduos jovens com resultados negativos podem ser positivos alguns anos mais tarde⁹.

Os dados do presente estudo enfatizam o valor da investigação da DC em pacientes com SD, uma vez que o diagnóstico correto e precoce oferece melhor qualidade de vida ao paciente e a sua família.

References

1. Pueschel SM. Physical characteristics, chromosome analysis and treatment approaches in Down syndrome. In: Tingey C. Down syndrome: a resource handbook. Boston; College-Hill Press/Little, Brown & Co., 1988. p. 3-21.
2. Avanzini MA, Manafo V, De Amici M, Maccario R, Burgio GR, Plebani A, et al. Humoral immunodeficiency in Down syndrome: serum subclass and antibody response to hepatitis B vaccine. *Am J Med Genet.* 1990;7:231-3.
3. Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, Macario R. Immunological features of Down's syndrome: a review. *J Intel Disabil Res.* 1993;37:543-51.
4. Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type 1 diabetes and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med.* 1998;15:160-3.

5. Bakkaloglu A, Besbas SO, Saatci U, Balci S. Down syndrome associated with systemic lupus erythematosus: a mere coincidence or a significant association? *Clin Genet.* 1994;46:322-3.
6. Olsson JC, Bender JC, Levinson JE, Oestreich A, Lovell DJ. Arthropathy of Down syndrome. *Pediatrics.* 1990;86:931-6.
7. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2001;33:139-43.
8. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a U.S. study. *Am J Med Genet.* 2001;98:70-4.
9. Csizmadia CG, Mearin ML, Ore A, Krombholz A, Crusius JB, Blomberg ME, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2000;137:756-60.
10. Kolek A, Vospelová J, Hermanová Z, Santavá A, Tichy M. Occurrence of celiac disease in children with Down's syndrome in north Moravia, Czech Republic. *Eur J Pediatr.* 2003;162:307-8.
11. Rumbo M, Chirido FG, Ben R, Saldungaray I, Villalobos R. Evaluation of celiac disease serological markers in Down syndrome patients. *Dig Liver Dis.* 2002;34:116-21.
12. Rubello D, Pozzan GB, Casara DM, Girelli ME, Boccato S, Rigon F. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest.* 1995;17:35-40.
13. Shalitin S, Philip M. Autoimmune thyroiditis in infants with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:649-52.
14. Kotze LM, Barbieri D. Doença celíaca. In: Kotze LM, Barbieri D. Afecções gastrointestinais da criança e do adolescente. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 189-208.
15. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Marsh MN. Coeliac disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 136-91.
16. Bentley D. A case of Down's syndrome complicated by retinoblastoma and celiac disease. *Pediatrics.* 1975;56:131-3.
17. Volta U, Molinaro N, De Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1902-5.
18. Dieterich W, Laag E, Schopper H. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology.* 1998;115:1317-21.
19. Gandolfi L, Pratesi R, Córdoba JC, Tauli PL, Gasparin M, Catasi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:689-92.
20. Nisihara RM, Kotze LM, Mocelin V, Utiyama SR. Serological investigation of celiac disease in southern area from Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2005. In press.
21. Hansson T, Anneren G, Sjöberg O, Klareskog L, Dannaeus A. Celiac disease in relation to immunologic serum markers, trace elements, and HLA-DR and DQ antigens in Swedish children with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29:286-92.
22. Koop I, Ilchmann R, Izzi L. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2009-14.
23. Clemente MG, Musu MP, Frau F, Lucia C, Virgillis S. Antitissue transglutaminase antibodies outside celiac disease. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2002;34:31-4.
24. Hilhorst MI, Brink M, Wauters EA, Houwen RH. Down syndrome and coeliac disease: five new cases with a review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1993;152:884-7.

Correspondência:

Renato Mitsunori Nisihara
Laboratório de Imunopatologia
Hospital de Clínicas, Setor de Ciências da Saúde
Rua Padre Camargo, 280
CEP 80060-240 – Curitiba, PR
E-mail: renatomitsu@yahoo.com.br