



## ARTIGO ORIGINAL

## *Estudo de doenças de má absorção intestinal como causa de baixa estatura monossintomática*

*Study of intestinal malabsorption diseases as cause of monosymptomatic short stature*

Maria Christina L.A. Oliveira<sup>1</sup>, Francisco J.C. Reis<sup>2</sup>, Antônio J. Chagas<sup>3</sup>, Geraldo Brasileiro Filho<sup>4</sup>,  
Magda Bahia<sup>5</sup>, Luciana D. Silva<sup>6</sup>, Francisco J. Penna<sup>7</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Esse estudo foi realizado com o objetivo de avaliar causas de baixa estatura monossintomática na infância, enfatizando causas de má-absorção intestinal, especialmente doença celíaca.

**Métodos:** Foram avaliadas, em um desenho transversal, crianças com estatura abaixo do terceiro percentil ou taxa de crescimento inferior a 5 cm/ano. A seguinte propedêutica foi realizada: avaliação hematológica, bioquímica, endocrinológica, idade óssea, pesquisa sorológica de anticorpos antigliadina, gordura fecal, dosagem de cloretos no suor e biópsia jejunal.

**Resultados:** Um total de 51 crianças foi estudado, sendo que a maioria foi incluída no grupo dos variantes da normalidade. Não foram encontradas portadoras de doença celíaca, mas identificaram-se 4 crianças com provável fibrose cística, assintomáticas em relação ao trato respiratório e gastrointestinal.

**Conclusão:** Além da doença celíaca, a fibrose cística deve ser incluída no diagnóstico diferencial de baixa estatura na infância.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(3):213-216: baixa estatura - fibrose cística - doença celíaca.*

### Introdução

Baixa estatura é uma queixa freqüente na clínica pediátrica, sendo necessário um diagnóstico diferencial entre causas que não requerem intervenção médica, denomina-

### Abstract

**Objective:** This study was carried out in order to evaluate the etiology of monosymptomatic childhood short stature (below the third percentile or with growth rate of less than 5 cm/year) with emphasis on causes due to intestinal malabsorption.

**Methods:** Each patient was submitted to endocrinological, biochemical and hematological investigation. Determination of serum anti-gliadin antibodies, fecal fat, chloride levels in sweat, jejunal biopsy and bone age was also obtained.

**Results:** A total of 51 children was studied, most of them belonging to the group of normal variants. Four children had abnormally high sweat chloride, compatible with the diagnosis of cystic fibrosis. These children were asymptomatic regarding respiratory and gastrointestinal tract.

**Conclusions:** We conclude that cystic fibrosis, besides celiac disease, must be included in the differential diagnosis of short stature in childhood.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(3):213-216: short stature, cystic fibrosis, celiac disease.*

das variantes da normalidade, e alterações indicativas de uma doença básica<sup>1</sup>. Crescimento é um indicador de saúde da criança e mudanças na taxa de crescimento podem freqüentemente preceder manifestações de doenças sistêmicas<sup>2</sup>.

Crianças com doenças sistêmicas crônicas raramente apresentam baixa estatura como queixa primária, pois os sintomas da doença básica em geral tornam óbvia a existência de um problema principal. Fazem exceção a essa afirmativa algumas doenças gastrointestinais, tais como doenças inflamatórias intestinais e doença celíaca, nas quais a única manifestação pode ser a baixa estatura.

Estudos têm demonstrado que doenças inflamatórias intestinais, como doença de Crohn e retocolite ulcerativa, podem apresentar retardo no crescimento antes das manifestações gastrointestinais<sup>3-5</sup>. Baixa estatura monossintomática é uma manifestação que tem sido relatada como uma

1. Professora-Assistente do Depto. de Pediatria-UFMG / Mestre em Pediatria (UFMG).
2. Professor-Adjunto do Depto. de Pediatria-UFMG.
3. Professor-Adjunto do Depto. de Pediatria-UFMG / Mestre em Medicina Tropical (UFMG).
4. Professor-Titular do Depto. de Anatomia Patológica-UFMG / Doutor em Anatomia Patológica (UFMG).
5. Médica da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica- Hospital das Clínicas -UFMG.
6. Bolsista de Iniciação Científica - CNPq.
7. Professor-Titular do Depto. de Pediatria-UFMG / Doutor em Medicina (EPM)/ Pesquisador do CNPq.  
Unidade de Gastroenterologia Pediátrica - Dep. de Pediatria Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.  
Apoio: FAPEMIG/ Pró-Reitoria de Pesquisa-UFMG / CNPq.

apresentação atípica de doença celíaca. Muitos estudos têm recomendado a inclusão da doença celíaca no diagnóstico diferencial de baixa estatura de etiologia indefinida<sup>6-8</sup>.

Este estudo foi realizado com o objetivo de determinar a prevalência de doenças de má-absorção intestinal como causa de baixa estatura monossintomática em nosso meio.

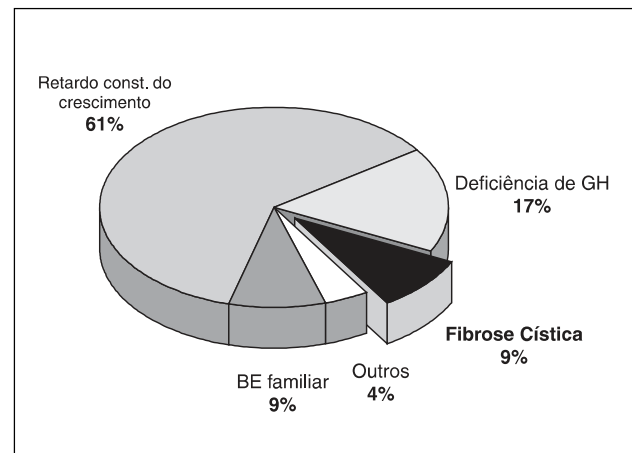
### Pacientes e Métodos

Entre janeiro de 1993 e abril de 1994, foram estudadas 51 crianças, com uma média de idade de  $8,5 \pm 3,3$  anos (intervalo: 1 a 15 anos), portadoras de baixa estatura encaminhadas ao ambulatório de Pediatria do HC-UFGM. O critério de inclusão adotado foi crianças com estatura abaixo do terceiro percentil para idade e sexo, utilizando-se como referência o padrão NCHS<sup>9,10</sup>, ou crianças com velocidade de crescimento inferior a 5 cm/ano<sup>11</sup>. Consentimento por escrito foi obtido dos pais ou responsáveis pela criança. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Colegiado de Pós-Graduação em Pediatria-UFGM. As crianças incluídas no protocolo foram submetidas à seguinte propedêutica: avaliação hematológica (hemograma, reticulócitos) e bioquímica (ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, triglicérides, colesterol, proteínas totais e fraacionadas). Foi realizado estudo da função tireoidiana (T3, T4, TSH) e dosagem de hormônio de crescimento basal e após estímulo com clonidina<sup>12</sup>. Obteve-se dosagem sérica de anticorpos anti-gliadina (IgA e IgG) pelo método de Volta *et al.*<sup>13</sup>. A dosagem de gordura fecal de 72 horas foi realizada pelo método de Van der Kamer em crianças com dieta habitual, sendo considerado o valor médio normal de  $2,28 \pm 0,75\text{g}/24\text{h}$ <sup>14,15</sup>. A idade óssea foi obtida por avaliação radiológica de acordo com o atlas de Greulich & Pyle<sup>16</sup>, adotando-se os critérios de normalidade de Graham<sup>17</sup>. A biópsia jejunal peroral, com estudo histológico da mucosa, foi realizada em 47 crianças (92%) no nível do ângulo de Treitz. A dosagem de cloreto no suor foi realizada em todas as 51 crianças pelo método de Gibson & Cooke<sup>18</sup>. A concentração de cloretos acima de 60 mEq/L foi considerada sugestiva de fibrose cística, sendo o resultado confirmado em uma segunda dosagem. A definição de retardo constitucional do crescimento adotada foi a seguinte: criança bem proporcionada, história familiar de ritmo de crescimento lento e maturação sexual tardia, e atraso da idade óssea em relação à idade cronológica. Baixa estatura familiar foi definida como criança bem proporcionada, exame físico sem anormalidades, história familiar positiva e idade óssea correspondente à idade estatural<sup>1</sup>.

### Resultados

Das 51 crianças estudadas, 31 (61%) eram do sexo masculino e 30 (59%) de cor branca. Em relação aos achados diagnósticos, 33 (64,7%) foram incluídas no gru-

po de variantes do normal, englobando o retardo constitucional do crescimento e a baixa estatura familiar. Entre as crianças submetidas à biópsia jejunal, não foi encontrada nenhuma com alterações da mucosa compatíveis com doença celíaca. A pesquisa sérica de anticorpos antigliadina, das classes IgG e IgA, não mostrou títulos que sugerissem a enteropatia, estando de acordo com os achados histológicos. Os outros achados foram deficiência de hormônio de crescimento-8 (15,6%), nível de cloreto no suor sugestivo de fibrose cística-4 (8,5%), síndrome de Noonan-1 (2%), hipotireoidismo-1 (2%); 4 crianças não foram incluídas em nenhum grupo específico (Figura 1).



**Figura 1** - Distribuição dos achados diagnósticos encontrados em 47 pacientes com baixa estatura

O achado mais interessante, e em um percentual significativo (8,5%), foi a dosagem alterada de cloreto no suor, em pacientes sem manifestações clássicas de fibrose cística. A dosagem de cloreto variou nesses pacientes de 70 a 89 mEq/L, média de  $78,7 \pm 7,8$  mEq/L. As famílias dessas 4 crianças foram estudadas, e, em duas delas foi diagnosticada provável fibrose cística em 3 irmãos (2 em uma família e 1 em outra). A única manifestação aparente encontrada nessas outras 3 crianças também foi a baixa estatura. Nessas crianças, a propedêutica foi estendida, sendo realizado prova de função pulmonar e radiografia de tórax, sem ser diagnosticada qualquer alteração. Nas Tabelas 1 e 2, podem ser observados os dados clínicos e nutricionais dos 4 pacientes com níveis de cloreto no suor elevados. Pode ser observado que os testes de função pulmonar ( $VEF_1$ ) e a dosagem de gordura fecal apresentaram-se dentro dos limites da normalidade.

### Discussão

Neste estudo de causas prevalentes de baixa estatura monossintomática, os fatores etiológicos encontrados são comparáveis aos relatados na literatura. Entre as crianças

**Tabela 1** - Dados clínicos/laboratoriais dos 4 pacientes com diagnóstico provável de fibrose cística

n	Sexo	Cor	idade (anos)	peso (kg)	estatura (cm)	GF* g/24h	Cl (mmol/L)** 1ª dosagem	CL (mmol/L)** 2ª dosagem	VEF <sub>1</sub> *** (%)
1	m	negra	7	19	111	0,9	73	78	99
2	f	negra	8,6	20,6	118	0,9	77	69	89
3	m	branca	8,4	21,8	120	0,9	60	62	101
4	f	branca	9,6	24	125	0,8	72	79	96
Média			8,4			0,87	70,5	72	96,2
(DP)			(1)			(0,05)	(5,5)	(8,4)	(5,2)

\* gordura fecal (gramas / 24 horas); \*\* cloreto no suor; \*\*\* volume expiratório forçado (1s)

consideradas baixas, o grupo mais freqüente é aquele representado pelas variantes do normal, perfazendo de 40 a 80% dos casos<sup>1</sup>. No presente estudo, dos 47 pacientes para os quais foi estabelecido um diagnóstico, 33 (70%) foram classificados como variantes do normal, e 14 (30%) apresentavam causas patológicas.

Nas crianças submetidas à biópsia jejunal, não foram encontradas alterações histológicas compatíveis com doença celíaca, ao contrário dos estudos realizados em outros países. Essa diferença pode ser atribuída a fatores genéticos, ambientais ou ainda ao tamanho da amostra. O percentual de celíacos diagnosticados em estudos semelhantes varia de 1,7%<sup>19</sup> a 59%<sup>20</sup>, dependendo do desenho do estudo e da localização geográfica. Os percentuais são mais elevados em países mediterrâneos<sup>6,8,20</sup> e menores em países escandinavos e nos EUA<sup>19,21,22</sup>.

A deficiência de hormônio de crescimento respondeu por um importante percentual (17%) em nossa casuística. Os testes iniciais foram posteriormente confirmados por testes mais específicos, como a dosagem do hormônio após estímulo com insulina. Em estudos semelhantes, o percentual de deficiência do hormônio de crescimento varia de 7,2%<sup>23</sup> a 20%<sup>24</sup>. Acreditamos que essas variações dependem da amostra estudada e do percentil de estatura adotado como ponto de corte. Quanto menor esse percentil maior a chance de prevalência de doenças orgânicas, incluindo as endocrinopatias<sup>25</sup>.

O achado inesperado neste estudo foi o encontro, em um percentual significativo dos pacientes, de dosagem do cloreto no suor compatível com o diagnóstico de fibrose cística. Encontramos um único estudo no qual há relato de um caso de fibrose cística diagnosticada na investigação de crianças com baixa estatura, embora os autores não forneçam informações do quadro clínico dessa criança<sup>7</sup>.

Uma explicação possível para esses achados é uma correlação, já conhecida na literatura, entre fenótipo de manifestação leve da doença e a presença de mutações pouco freqüentes no cromossoma 7<sup>26-28</sup>. Ao contrário dos países de população caucasiana, nos quais a mutação mais freqüente, denominada DF508, atinge um percentual de até 80% da população acometida, estudos dos pacientes brasileiros têm demonstrado uma prevalência de 47% dessa mutação<sup>29</sup>.

Um cloreto no suor falso-positivo nos parece improvável. Outras condições que podem levar a aumento do cloreto no suor, tais como doença celíaca, hipotireoidismo e dermatite atópica foram excluídas por avaliação clínica ou laboratorial. Além disso, estudo dos níveis de cloreto no suor em desnutridos demonstrou que, apesar dos níveis serem mais elevados que em crianças eutróficas, não atingem valores compatíveis com fibrose cística<sup>30</sup>.

Acreditamos que, em nosso meio, a doença celíaca deve ser excluída nos pacientes portadores de baixa estatura.

**Tabela 2** - Dados nutricionais dos 4 pacientes com diagnóstico provável de fibrose cística

n	Sexo	idade (anos)	peso (kg)	Peso/idade Z-escore	Peso/idade percentil	estatura (cm)	Estatura/idade Z-escore	Estatura/idade percentil
1	m	7	19	-1,2	11,8	111	-2,24	1,2
2	f	8,6	20,6	-1,44	7,5	118	-1,98	2,4
3	m	8,4	21,8	-1,77	3,9	120	-1,77	2,2
4	f	9,6	24	-1,89	2,9	125	-1,89	1,4

ra por métodos não invasivos, tais como a dosagem sérica de anticorpo anti gliadina. Além disso, a fibrose cística deve fazer parte do diagnóstico diferencial das causas de baixa estatura ou do retardo da velocidade do crescimento, permitindo um diagnóstico precoce e uma melhor compreensão da história natural da fibrose cística de manifestação atípica.

### Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao suporte financeiro da Pró-Reitoria de Pesquisa-UFMG, do CNPq e da FAPEMIG, sem os quais este estudo não seria possível.

### Referências bibliográficas

- Mahoney CP. Evaluating the child with short stature. *Pediatr Clin N Am* 1987; 34:825-49.
- Hindmarsh PC, Brook CGD. Auxological and biochemical assessment of short stature. *Acta Paediatr Scand* 1988; 343: S73-S76.
- Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;95: 1523-7.
- Kirschner BS. Growth and development in chronic inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr Scand* 1990; 366: S98-S104.
- Walker-Smith JA. Management of growth failure in Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1996;75: 351-4.
- Cacciari E, Salardi S, Lazzari R, et al. Short stature and coeliac disease: A relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms. *J Pediatr* 1983; 103: 708-11.
- Knudtzon J, Fluge G, Aksnes L. Routine measurements of gluten antibodies in children of short stature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 190-4.
- Bonamico MI. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 12-6.
- Bacon GE, Spencer ML, Kelch RP. *Pediatric Endocrinology*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1975: 63-96.
- Hamil PVV, Drizd TA, Johnson CZ, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-29.
- Stelling MW. Stepwise evaluation of the short child. *Postgrad Med* 1986; 79: 185-7.
- Lanes R, Hurtado E. Oral clonidine- an effective growth hormone-releasing agent in prepubertal subjects. *J Pediatr* 1982; 100: 710-4.
- Volta U, Lenzi M, Lazzari R, et al. Antibodies to gliadin detected by immunofluorescence and a micro-ELISA method: markers of active childhood and adult coeliac disease. *Gut* 1985; 26: 667-71.
- Van der Kamer JH, Wrijers HA, Dicke WK. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1953; 42: 223-31.
- Penna FJ, Webha J, Soares JF, Ribeiro TC, Castro LP. Padrão de normalidade do teor de gordura fecal em crianças. *GED* 1987; 6: 67-72.
- Grulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. San Francisco: Stanford University Press, 1959.
- Graham CB. Assessment of bone metabolism: Methods and pitfalls. *Radiol Clin North Am* 1972; 10: 185-202.
- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545-9.
- Rossi TM, Albini CH, Kumar V. Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1993; 123: 262-4.
- Rosenbach Y, Dinari G, Zahavi I, Nitzan M. Short stature as the major manifestation of celiac disease in older children. *Clin Pediatr* 1986; 25: 13-6.
- Verkasalo M, Kuitunen P, Leisti S, Perheentupa J. Growth failure from symptomless celiac disease. *Helv Paediat Acta* 1978; 33: 489-95.
- Stenhammar L, Fallstrom SP, Jansson G, Jansson U, Lindberg T. Coeliac disease in children of short stature without gastrointestinal symptoms. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 185-6.
- Horner JM, Thorsson AV, Hintz RL. Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: An aid to diagnosis. *Pediatrics* 1978; 62: 529-34.
- Colaco P, Desai M. Identification of a child with short stature. *Indian Pediatr* 1990; 27: 1159-64.
- Klapowitz P, Webb J. Diagnostic evaluation of short children with height 3 SD or more below the mean. *Clin Pediatr* 1994; 33: 530-5.
- Kerem E, Corey M, Kerem B-S, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis - analysis of the most common mutation (DF508). *N Engl J Med* 1990; 323:1517-22.
- Dean M, White MB, Amos J, et al. Multiple mutations in highly conserved residues are found in mildly affected cystic fibrosis. *Cell* 1990; 61: 863-70.
- Al-Jader LN, Meredith AL, Ryley HC, et al. Severity of chest disease in cystic fibrosis patients in relation to their genotypes. *J Med Genet* 1992; 29: 883-7.
- Raskin S, Phillips JA, Krishnamani MRS, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Genet* 1993; 46: 665-9.
- Rodrigues MESM, Melo MCB, Reis FJC, Penna FJ. Concentration of electrolytes in the sweat of malnourished children. *Arch Dis Child* 1994; 71:141-3.

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Christina Lopes A. Oliveira  
Rua Patagônia, 515 / 701 - Bairro Sion  
CEP 30320-080 - Belo Horizonte - Minas Gerais  
Fax: (031) 222.3584