



Artigo Original

Predisposição e Diagnóstico de Doença Celíaca numa População Pediátrica com Diabetes Mellitus Tipo 1 Diagnosticada em Idade Inferior a 6 Anos



Lídia Leite ^{a,*}, Francisca Calheiros Trigo ^a, Ana Antunes ^b, Maria Miguel Gomes ^c,
Carla Meireles ^d, Vânia Martins ^e, Olinda Marques ^f, Henedina Antunes ^g, Sofia Martins ^b

^a Serviço de Pediatria / Hospital de Braga, Braga, Portugal;

^b Unidade de Endocrinologia Pediátrica / Serviço de Pediatria / Hospital de Braga, Braga, Portugal;

^c Unidade de Endocrinologia Pediátrica / Serviço de Pediatria / Escola de Medicina da Universidade do Minho / Hospital de Braga, Braga, Portugal;

^d Consulta de Diabetologia Pediátrica / Serviço de Pediatria / Centro Hospitalar Alto Ave, Guimarães, Portugal;

^e Consulta de Pediatria/Diabetes / Serviço de Pediatria / Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal;

^f Serviço de Endocrinologia / Hospital de Braga, Braga, Portugal;

^g Unidade de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica e Centro Clínico Académico, Hospital de Braga, Portugal / Instituto da Vida e da Saúde (ICVS); ICVS/3B's Laboratório Associado e Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga, / Unidade de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica e Centro Clínico Académico, Hospital de Braga, Portugal; Instituto da Vida e da Saúde (ICVS); ICVS/3B's Laboratório Associado e Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-03-12

Accepted/Aceite: 2021-01-15

Publicado / Published: 2021-08-05

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Criança;

Diabetes Mellitus Tipo 1;

Doença Celíaca;

Predisposição Genética para Doença.

Keywords:

Celiac Disease;

Child;

Diabetes Mellitus, Type 1;

Genetic Predisposition to Disease.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: lidialeitemarques@gmail.com (Lídia Leite)

Rua das Sete Fontes – São Victor

4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200017>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

R E S U M O

Introdução: A diabetes *mellitus* tipo 1 é uma das doenças autoimunes que podem estar associadas à doença celíaca. A prevalência de doença celíaca nos doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 é dez vezes superior em relação à população geral. Este estudo teve como objetivo caracterizar a predisposição e o diagnóstico de doença celíaca em crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 diagnosticada em idade inferior a 6 anos.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo das crianças diagnosticadas com diabetes *mellitus* tipo 1 antes dos 6 anos, entre janeiro de 2009 e novembro de 2019, observadas na Consulta de Diabetologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de Braga, centro de referência para colocação de sistemas de perfusão contínua de insulina da região do Minho. Foram pesquisados os seguintes antígenos leucocitários humanos: DR3-DQ2, DR5-DQ7, DR7-DQ2 e DR4-DQ8. Foi assumida predisposição para doença celíaca no caso de positividade para DR3-DQ2 e/ou DR4-DQ8 e/ou DR7-DQ2 combinado com DR5-DQ7. Foram realizados doseamentos de imunoglobulina A e de anticorpo anti-transglutaminase ou anti-endomísio ou imunoglobulina G (no caso de défice de imunoglobulina A). Perante suspeita de doença celíaca foi realizada endoscopia digestiva alta com biópsia.

Resultados: Foi encontrada positividade de antígenos leucocitários humanos-DQ2/DQ8 em 71% (25/35) dos casos rastreados e em dois casos foi efetuado posteriormente o diagnóstico de doença celíaca (classificação: Marsh3b). No grupo com predisposição para doença celíaca verificou-se predomínio no sexo feminino (72%) mas sem associação estatística significativa; mediana de idades superior em relação ao grupo sem predisposição (47 *versus* 42 meses, $p > 0,05$); 5 casos apresentavam antecedentes pessoais de tireoidite autoimune e 2 casos apresentavam antecedentes familiares de doença autoimune (tireoidite autoimune e doença celíaca).

Conclusão: A percentagem de antígeno leucocitário humano de risco encontrada é inferior à descrita na literatura. Dos doentes rastreados com antígeno leucocitário humano, 71% apresentavam predisposição genética, e 5,7% (2/35) foram diagnosticados com doença celíaca. Não ocorreu nenhum diagnóstico de doença celíaca no grupo antígeno leucocitário humano negativo.

Predisposition and Diagnosis of Celiac Disease in a Paediatric Population with Type 1 Diabetes Diagnosed Under Six Years-Old

A B S T R A C T

Introduction: Type 1 diabetes is one of the autoimmune diseases associated with celiac disease. The prevalence of celiac disease in type 1 diabetes patients is ten times higher than in the general population. This study aimed to characterize the predisposition and diagnosis of celiac disease in children with type 1 diabetes diagnosed under 6 years of age.

Methods: We conducted a retrospective study of children with type 1 diabetes diagnosed under 6 years, between January 2009 and November 2019. All children were observed at the Pediatric Department of the Hospital de Braga, a reference centre for continuous insulin infusion treatment throughout the Minho region. The following human leukocyte antigen were screened: DR3-DQ2, DR5-DQ7, DR7-DQ2 and DR4-DQ8. Predisposition to celiac disease was assumed in case of positivity for DR3-DQ2 and/or DR4-DQ8 and/or DR7-DQ2 combined with DR5-DQ7. Immunoglobulin A and anti-transglutaminase or anti-endomysium antibody or immunoglobulin G (in case of immunoglobulin A deficiency) assays were performed. Given the suspicion of celiac disease, upper digestive endoscopy with biopsy was performed.

Results: Positivity for human leukocyte antigen-DQ2/DQ8 was found in 71% (25/35) of the screened cases and two cases of celiac disease were later diagnosed (classification: Marsh3b). There was a female predominance (72%) in the cases with predisposition to celiac disease but without significant association. Median age was higher in the group with predisposition to celiac disease (47 months versus 42 months, $p > 0.05$). In this group, 5 cases had personal history of autoimmune thyroiditis and 2 cases had family history of autoimmune disease (autoimmune thyroiditis and celiac disease).

Conclusion: The percentage of risk human leukocyte antigen found is lower than that described in literature. Seventy one per cent of the patients screened for human leukocyte antigen had a genetic predisposition and 5,7% (2/35) were diagnosed with celiac disease. There was no celiac disease diagnosis in the human leukocyte antigen negative group.

Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) caracteriza-se por um défice de insulina causado pela destruição autoimune das células beta pancreáticas.¹ A DM1 é a patologia endócrina mais frequente na idade pediátrica,² representando 5%-10% de todos os casos de diabetes,³ e demonstrando uma incidência crescente nas últimas décadas em crianças com idade inferior a 6 anos.⁴

A DM1 é uma das doenças autoimunes que podem estar associadas à doença celíaca (DC). A prevalência de DC nos doentes com DM1 é dez vezes superior em relação à população geral. Esta associação ainda não está totalmente esclarecida, no entanto existem estudos que mostram que as patologias têm início em fatores comuns.⁵ O risco de desenvolver DC parece estar relacionado com o tempo de exposição ao glúten (fator ambiental), com a idade ao diagnóstico da DM1 (maior risco se idade inferior a 6 anos) e com fatores imunológicos - antígenos leucocitários humanos classe II (HLA).⁶ A DM1 e a DC cursam com alterações em genes comuns, nomeadamente nos genes *DQ2* e *DQ8*.² Em 90% dos casos a DM1 é diagnosticada previamente à DC^{2,5} e a maioria apresenta a forma silenciosa, pelo que apenas 10% apresentam as manifestações clínicas típicas de DC.^{2,7}

Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência da DC em doentes com DM1 com predisposição para DC (DM1 e HLA positivo).

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo das crianças com diagnóstico de DM1 com idade inferior a 6 anos, no período entre 1 de janeiro de 2009 e 30 de novembro de 2019, e observadas na Consulta de Diabetologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de Braga, um centro de referência para colocação de sistemas de perfusão contínua de insulina na região do Minho.

O rastreio de DC é realizado no nosso Hospital, pela pesquisa de IgA para o anticorpo anti-transglutaminase (se défice de IgA, é feito diagnóstico por IgG) tal como recomendado pela European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) - *Guidelines for diagnosing coeliac disease 2019*.⁸

Foram pesquisados por rotina os seguintes HLA: DR3-DQ2, DR5-DQ7, DR7-DQ2 e DR4-DQ8. Foi assumida a existência de predisposição para DC no caso de positividade para DR3-DQ2 e/ou DR4-DQ8 e/ou DR7-DQ2 combinado com DR5-DQ7. Os HLA foram pesquisados, por rotina, ao diagnóstico de DM1 desde

janeiro de 2012, ou posteriormente quando oportuno em análises anuais. Previamente a janeiro de 2012, foi realizada pesquisa de HLA perante forte suspeição de DC. Foram realizados doseamentos de Imunoglobulina A (IgA) e de anticorpo anti-transglutaminase ou anti-endomísio ou imunoglobulina G (IgG) (no caso de défice de IgA). Perante a suspeita de DC foi realizada endoscopia digestiva alta com biópsia pela Unidade de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (centro de referência para a região do Minho).

O diagnóstico de DC segue as *Guidelines for diagnosing coeliac disease* da European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) redigidas em 2019, e é feito nos casos com positividade para o anticorpo anti-transglutaminase e/ou para anti-endomísio e que apresentam alterações histológicas nas biópsias de intestino delgado compatíveis com atrofia das vilosidades intestinais.

Dezoito doentes eram provenientes de outros hospitais, e dentro destes, 12 doentes não tinham realizado pesquisa HLA e 4 encontravam-se sem resultados disponíveis pelo que foram excluídos.

Os dados recolhidos foram obtidos através da consulta do processo clínico dos doentes que cumpriam os critérios de inclusão.

A análises dos dados foi realizada com recurso ao programa IBM SPSS versão 20.0® e foi atribuída significância estatística para o valor de $p < 0,05$. Dado estarmos perante uma amostra de reduzidas dimensões, e que não segue uma distribuição de acordo com a normalidade, as variáveis foram descritas de acordo com as medidas de distribuição central (mediana), medidas de dispersão (mínimo e máximo) e analisadas com recursos a testes não paramétricos (teste de Fisher para variáveis nominais e teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas).

Resultados

Durante este período de tempo foram diagnosticadas 51 crianças com DM1 com idade inferior a 6 anos. As 35 crianças que realizaram pesquisa HLA tinham idade compreendida entre os 10 meses e os 5 anos e 11 meses, com uma mediana de 4 anos (47 meses). Foi constatado predomínio no sexo feminino com um rácio de 1,9:1 (23/35 versus 12/35). A duração mediana do tempo de seguimento foi de 48 meses (mínimo 7 e máximo 121).

Foi encontrada positividade de antígenos leucocitários humanos-DQ2/DQ8 em 71% (n=25) dos casos rastreados (Tabela 1). Entre os casos com predisposição para DC, foi efetuado o diag-

Tabela 1. HLA DQ2 / DQ8 pesquisadas.

Positivos HLA DQ2 / DQ8	25 (71%)
Positivos HLA DQ2 / DQ8	10 (29%)
Aguardam resultados	4
Sem pesquisa	12

nóstico de DC em duas crianças (classificação: Marsh3b). O primeiro caso diz respeito a uma adolescente do sexo feminino, com hipoglicemias frequentes e perda ponderal, com diagnóstico de DM1 aos 6 anos e de DC aos 12 anos. O segundo caso é referente a uma criança do sexo masculino, assintomática, com diagnóstico de DM1 aos 2 anos e de DC aos 7 anos. Estes dois casos não apresentavam antecedentes pessoais ou familiares de patologia autoimune.

Nos casos com predisposição para DC verificou-se predomínio no sexo feminino (72%), mas sem associação estatística significativa ($p>0,05$). A mediana de idades foi superior no grupo com predisposição para DC mas também sem associação significativa, ($p>0,05$), 47 meses no grupo com predisposição para DC versus 42 meses no grupo sem predisposição para DC, com valor mínimo de 20 meses e máximo de 71 meses, para ambos os grupos. A duração mediana do tempo de seguimento dos doentes com predisposição para DC foi de 48 meses (mínimo 7 e máximo 121). Em relação ao grupo com predisposição para DC, 5 crianças apresentavam antecedentes pessoais de tiroidite autoimune e 2 crianças tinham antecedentes familiares de doença autoimune (tiroidite autoimune e DC).

Não ocorreu nenhum diagnóstico de DC no grupo HLA negativo.

Foram realizados doseamentos de imunoglobulina A (IgA), ou imunoglobulina G (IgG) no caso de déficit IgA, para o anticorpo antitransglutaminase, à data de diagnóstico de DM1, e nos rastreios anuais ou oportunos. Em nenhum doente houve alteração destes doseamentos, exceto nos dois doentes com diagnóstico de DC com positividade para IgG do anticorpo anti-transglutaminase.

Discussão

Os haplótipos HLA DQ2 e DQ8 estão presentes em mais de 90% das crianças com DM1, enquanto a prevalência destes haplótipos na população geral é de 40%-50%.⁹ A positividade do HLA-DQ8 confere um risco superior de DM1 enquanto a positividade do HLA-DQ2 é responsável por um risco acrescido de DC.¹⁰ Neste estudo, a prevalência de HLA positivos foi de 71%, inferior à percentagem encontrada noutros estudos,⁵ o que se pode atribuir ao reduzido tamanho da amostra e à ausência de representatividade da população em estudo, uma vez que só se incluíram crianças com diagnóstico de DM1 abaixo dos 6 anos de idade.

A associação entre DM1 e DC ainda não está completamente estabelecida.¹¹ Duas teorias tentam explicar a relação entre estas duas patologias. A primeira sugere que, sendo a DM1 consequência de uma desorganização autoimune em contexto de um ambiente geneticamente predisponente, esta alteração da função imune conduz a um mecanismo de mimica molecular cruzada, no qual a gliadina ou a transglutaminase tecidual ativam as células T, que por sua vez, fazem reação cruzada com vários auto-antígenos. A segunda teoria defende que a DC, estando associada à estimulação imunológica e ativação policlonal de células β , conduz a outros distúrbios imunológicos em indivíduos geneticamente predispostos.¹ Nas crianças com DM1, a prevalência da DC varia entre 1%-16%, sendo superior à prevalência da população geral pediátrica

que varia entre 0,2%-5,5%.¹ A prevalência de DC na população pediátrica de Braga em 2006 era de 1:134, ou seja de 0,6%.¹¹ Nesta amostra, a prevalência de DC foi de 5,7%, estando de acordo com o descrito na literatura e sendo superior à prevalência de DC na população em geral.

As crianças com DM1 têm um risco aumentado de DC nos primeiros dez anos após o diagnóstico.²

A International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) recomenda a realização do rastreio de DC nos doentes com DM1 no momento do diagnóstico e após 2-5 anos. Uma avaliação mais frequente estará indicada na presença de sintomatologia suspeita ou no caso de existir um familiar de primeiro grau com DC.¹² Neste estudo constatamos a existência de 71% dos casos com predisposição genética para DC, dos quais 8% apresentavam DC. A percentagem de casos HLA negativos correspondeu a 29%.

A European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) redigiu em 2019 as *Guidelines for diagnosing coeliac disease* onde se recomenda como teste de rastreio a combinação de anticorpos totais de IgA e anticorpos IgA anti-transglutaminase, sugerindo que esta combinação é mais precisa do que outras combinações. A abordagem sem biópsia para o diagnóstico de DC é segura em crianças com valores elevados de IgA-TGA (≥ 10 vezes o limite superior do normal) com testes apropriados e IgA anti-endomísio positivo numa segunda amostra de soro. As crianças com IgA-TGA positivo, mas com títulos mais baixos (inferior a 10 vezes em relação ao limite superior) devem realizar biópsias para diminuir o risco de diagnóstico falso positivo. A análise de HLA e a presença de sinais e/ou sintomas não são critérios para confirmar o diagnóstico sem realização de biópsia.⁸

Apontamos como principais limitações deste estudo, o facto de ser retrospectivo, o tamanho reduzido da amostra.

De acordo com as limitações apontadas, os resultados obtidos foram inferiores ao encontrado na literatura, uma vez que 71% dos doentes rastreados com HLA têm predisposição genética para DC e destes, 8% ($n=2$) têm o diagnóstico DC. Em relação à amostra total estudada, 5,7% tem doença celíaca (2/35).

O rastreio de DC deverá ser efetuado de forma regular e atenta nos doentes com suscetibilidade, assim como nos familiares de primeiro grau. Nos casos HLA negativos, onde a probabilidade de ter DC é inferior a 1%, a atitude poderá ser expectante, reduzindo ansiedade, custos e atitudes invasivas, e apenas ser efetuado rastreio se clínica sugestiva. No nosso caso, não ocorreu nenhum diagnóstico de DC no grupo HLA negativo.

Enfatizamos a necessidade de estudos adicionais com maior número de pacientes, a fim de compreender melhor a contribuição dos haplótipos DQ2 e DQ8 para autoimunidade na DM1.

Os autores salientam ainda que não existem estudos semelhantes publicados na população Portuguesa.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regula-

mentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev.* 2015;14:781-97. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.002.
2. Orzan A, Novac C, Miha M, Ionescu Tirgoviste C, Balgradean M. The autoimmunity's footprint in pediatrics: type 1 diabetes, coeliac disease, thyroiditis. *Maedica.* 2017 ;12:136-42.
3. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2011;11:533-42.
4. Calabria A. Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, review; Diabetes mellitus em crianças e adolescentes; outubro 2018 [consultado Fev 2020] Disponível em: <http://www.msmanuals.com>.
5. Brandt KG, Silva GAP, Antunes MMC. Doença celíaca em um grupo de crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48:823-27.
6. Araujo J, da Silva GA, de Melo FM. Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2006; 82:210-4.
7. Mont-Serrat C, Hoineff C, Meirelles RM, Kupfer R. Diabetes e doenças auto-imunes: Prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes portadores de diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52:1461-65.
8. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:141-56. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497..
9. Fowler MJ. Diabetes: Magnitude and mechanisms. *Clin Diabetes.* 2010; 28: 42-6.
10. Bratanic N, Smigoc Schweiger D, Mendez A, Bratina N, Battelino T, Vidan-Jeras B. An influence of HLA-A, B, DR, DQ, and MICA on the occurrence of Celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Tissue Antigens.* 2010;76:208-15.
11. Antunes H. First study on the prevalence of celiac disease in a Portuguese population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:240.
12. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:5-274.