

Soropositividade para doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura

Seropositivity for celiac disease in children and adolescents with short stature

Ana Carla L. N. Gueiros¹, Giselia Alves P. Silva²

RESUMO

Objetivo: Avaliar a frequência da positividade do marcador sorológico para doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura, utilizando-se o anticorpo anti-transglutaminase humana como teste de triagem.

Métodos: Estudo descritivo com amostra obtida por conveniência. Foi realizado no período de abril a setembro de 2004 no Ambulatório Geral de Pediatria do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira e no Ambulatório de Crescimento e Desenvolvimento do Hospital das Clínicas. Foram considerados casos as crianças e os adolescentes portadores de baixa estatura, definida como aquela abaixo do percentil 3 para idade e sexo, utilizando como referência o gráfico de altura/idade do *National Center for Health Statistics*, 2000. Foi pesquisado o anticorpo anti-transglutaminase humana (AATGh), considerado positivo se concentração >20U/mL e, nos positivos, o anticorpo antiendomísio (AAE).

Resultados: Foram avaliados 78 pacientes, sendo 41 (53%) do sexo feminino. O AATGh foi positivo em 3/78 (3,8%) dos pacientes. O AAE foi positivo em um paciente, naquele com concentração mais elevada do AATGh. Considerando-se a positividade para os dois testes, a soropositividade foi de 1,3%.

Conclusões: A presença de marcador sorológico para doença celíaca em crianças e adolescentes portadoras de baixa estatura e pertencentes a famílias de baixa-renda aponta para a necessidade de investigação sistemática da doença celíaca nesses pacientes.

Palavras-chave: insuficiência de crescimento; doença celíaca; criança; adolescente.

ABSTRACT

Objective: To assess the frequency of positive serological marker for celiac disease in children and adolescents with short stature using the human antibody anti-transglutaminase as a screening test.

Methods: This cross-sectional study was conducted from April to September/2004 with 78 children and adolescents selected by convenience when attending the outpatient clinic of two university hospitals of Recife, Northeast Brazil. Cases were children and adolescents with short stature, defined as height-for-age and sex below the 3rd percentile of the National Center for Health Statistics (NCHS, 2000) growth curve. The human antibody anti-transglutaminase (AATGh) was defined as positive when >20U/mL. For those with a positive result, IgA anti-endomysial antibody was assessed. **Results:** Out of the 78 patients evaluated, 41 (53%) were females. The AATGh was positive in 3/78 (3.8%) patients. The IgA anti-endomysial antibody was positive in one patient, who had the highest AATGh concentration. Taking those with positivity for both tests, the seropositivity was 1.3%.

Conclusions: The presence of serological marker of celiac disease in children and adolescents with low stature of low-income families highlights the need for systematic investigation of celiac disease in these patients.

Instituições: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

¹Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPE, IMIP, Recife, PE, Brasil

²Doutora em Pediatria pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM), professora-associada de Pediatria da UFPE, Recife, PE, Brasil

Endereço para correspondência:

Giselia Alves P. Silva
Rua Simão Mendes, 195/202 – Jaqueira
CEP 52050-110 – Recife/PE
E-mail: giselialves@gmail.com

Recebido em: 29/7/08
Aprovado em: 25/10/08

Fonte financiadora: ACG foi bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)

Key-words: failure to thrive; celiac disease; child; adolescent.

Introdução

A baixa estatura tem diferentes origens e a sua ocorrência depende de múltiplos fatores: a programação genética, os aspectos endócrinos e a influência ambiental. Compreende-se por ambiente não apenas o físico, mas também o psicossocial, o econômico e o nutricional^(1,2). Trata-se de um fenômeno complexo explicado, na maioria das vezes, por mecanismo multicausal.

As causas da baixa estatura são consideradas primárias quando existe uma anormalidade do potencial de crescimento ósseo, como nas doenças ósseas⁽²⁾. Nas causas secundárias, o potencial de crescimento ósseo não está alterado, mas existem fatores que impedem sua expressão, entre os quais se incluem a desnutrição e as doenças sistêmicas⁽²⁾.

A doença celíaca caracteriza-se pela intolerância permanente ao glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis. O glúten promove reação inflamatória que agride as vilosidades do intestino delgado, resultando em má absorção dos nutrientes. O espectro de apresentação da doença é variado. Ocorre desde a forma clássica (diarreia crônica, dor e distensão abdominal, perda de peso, déficit de crescimento e sinais de desnutrição) até as formas atípicas e silenciosas, sem sintomas gastrintestinais^(3,4).

A baixa estatura isolada, como forma de apresentação atípica da doença celíaca, vem sendo amplamente investigada. Pesquisas mostram frequência variada (de 1,7 a 59,1%) de acordo com os critérios de seleção adotados, do local de realização do estudo e da abordagem diagnóstica utilizada⁽⁵⁻¹³⁾.

A triagem para doença celíaca em pacientes com baixa estatura não faz parte da rotina médica em nosso meio, dado que os exames têm custo elevado e nem sempre estão disponíveis na rede assistencial do Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, já é consenso que crianças e adolescentes portadores de baixa estatura devam ser submetidos à triagem sorológica para Doença Celíaca, recomendação que faz parte das diretrizes do Departamento de Gastroenterologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição⁽¹⁴⁾.

Este estudo teve como objetivo avaliar a frequência da positividade dos marcadores sorológicos para doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura atendidos

em serviços ambulatoriais conveniados ao SUS na cidade do Recife, utilizando-se o anticorpo anti-transglutaminase humana (AATGh) como teste de triagem.

Métodos

Realizou-se um estudo descritivo do tipo transversal, entre abril e setembro de 2004, no Ambulatório Geral de Pediatria do Instituto Materno-Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP) e no Ambulatório de Crescimento e Desenvolvimento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Consideraram-se casos crianças e adolescentes, entre 2 e 20 anos, portadores de baixa estatura, definida como estatura abaixo do percentil 3 para idade e sexo, utilizando-se como referência o gráfico de altura/idade do *National Center for Health Statistics* (NCHS), 2000⁽¹⁵⁾. Foram excluídos os menores de dois anos, pacientes com diagnóstico de doenças do metabolismo ósseo e displasia óssea, retardo do crescimento intrauterino, síndromes dismórficas, doenças cromossômicas, doenças de depósito, distúrbios endócrinos (hipopituitarismo, hipotireodismo, diabetes melito, doença de Cushing, hipogonadismo), insuficiência renal crônica; pacientes em uso de glicocorticóide oral, venoso ou intramuscular por período superior a oito dias, anfetaminas ou metilfenidato.

Após o esclarecimento e concordância do responsável, foi assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Houve apenas uma recusa devido à não-aceitação do menor em coletar sangue. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do IMIP.

Os dados antropométricos, peso e estatura, foram aferidos com a criança desnuda, sem sapatos ou meias, utilizando-se uma balança digital com precisão de 0,1kg e um estadiômetro de parede com precisão de 0,1cm. Em seguida, aplicou-se um questionário estruturado que abordava aspectos socioeconômicos, demográficos e queixas relacionadas à doença celíaca (anormalidades do ritmo intestinal, dor abdominal, flatulência, aftas de repetição, dificuldade de ganho de peso e estatura, irritabilidade, história de anemia, casos de doença celíaca na família).

Para a sorologia, coletou-se sangue por punção venosa em tubos sem anticoagulante, posteriormente centrifugados para separação do soro. As amostras foram alíquotadas e congeladas a -20°C, até a realização dos testes laboratoriais. A triagem inicial foi feita por dosagem dos anticorpos antitrans-

glutaminase humana (AATGh) e, nos pacientes positivos, dosaram-se os anticorpos antiendomísio (AAE).

O AATGh IgA foi dosado por meio da técnica de enzimoimunoensaio (Biosystems, Espanha) por prova na microplaca. Amostras com concentrações >20U/mL foram consideradas positivas⁽¹⁶⁾. Para a pesquisa do AAE foi utilizada a imunofluorescência indireta, tendo como substrato cortes histológicos da porção distal de esôfago de macaco fixados em lâminas de microscópio (Biosystems, Espanha). Foram considerados positivos os indivíduos com presença de fluorescência uniforme na diluição de 1/5 do soro. Os pacientes com sorologia AATGh positiva foram encaminhados ao ambulatório de gastroenterologia para que se prosseguisse a investigação para doença celíaca.

Os dados foram armazenados em um arquivo do programa Epi-Info versão 6.0. Calculou-se a soropositividade pela proporção dos indivíduos com sorologia positiva na casuística estudada.

Resultados

De abril a setembro de 2004, foram avaliados 78 pacientes, sendo 41 (53%) do sexo feminino e 37 (47%) do masculino. A mediana da idade foi nove anos (P25=5 anos, P75=12 anos). Dos participantes do estudo, 45/78 (58%) procediam do Recife e região metropolitana, enquanto 33/78 (42%) viviam no interior de Pernambuco. Das famílias, 72% apresentavam rendimento mensal até dois salários mínimos e aproximadamente 63% dos responsáveis pelas crianças e adolescentes não concluíram o primeiro grau.

Ao analisar o índice de massa corporal (IMC) em relação à idade, 17/78 (22%) pacientes apresentavam peso baixo, por estarem abaixo do percentil 5 do padrão de referência. Quanto

às queixas, 58/78 (74%) das mães mencionaram dificuldade da criança para ganhar peso; 67/78 (86%) fizeram referência à deficiência no crescimento; 47/78 (60%) tinham história anterior de anemia.

O AATGh foi positivo em 3,8% dos casos (3/78). Nesses pacientes, foi realizado o AAE e apenas um foi positivo. Esse paciente apresentou concentração mais elevada de AATGh. Ao se considerar o AATGh e AAE positivos, a frequência de soropositividade foi de 1,3%. No Quadro 1 relacionam-se as características clínicas e laboratoriais dos pacientes AATGh positivo.

Discussão

O estudo foi realizado em hospitais-escola conveniados à rede SUS, sendo o IMIP um hospital filantrópico e o Hospital das Clínicas pertencente à UFPE. Ambos atendem, sobretudo, à população carente.

A soropositividade para AATGh foi de 3,8% e o AAE positivo apenas no paciente que apresentou concentração mais elevada de AATGh. A realização dos dois exames sorológicos em série contribui para o refinamento da probabilidade diagnóstica. É importante salientar que o diagnóstico da doença celíaca, até o momento, depende da observação das alterações histológicas, mas a biópsia é um método invasivo e de custo elevado, tornando-se inadequado para a investigação inicial⁽¹⁴⁾. Além disso, o amplo espectro da doença celíaca e as manifestações clínicas não específicas dificultam a identificação dos pacientes que precisam ser submetidos à biópsia⁽¹⁴⁾. Nos últimos anos, têm-se buscado outros métodos de diagnóstico com boa sensibilidade e especificidade para triagem e diagnóstico de celíacos.

Quadro 1 – Características físicas e laboratoriais, sinais e sintomas dos pacientes com baixa estatura e anticorpo anti-transglutaminase humana positivo.

Sexo	Idade	Estatura	IMC	AATGh	AAE	Sinais e sintomas
Feminino	7a 9m	112,7cm	P10 a P25	44,167	Não reagente	Dores abdominais ocasionais, dificuldade para ganhar peso e altura. História anterior de anemia
Feminino	12a 10m	139,5cm	< P5	55,065	Não reagente	Dificuldade para ganhar peso e altura. História anterior de anemia
Feminino	11a 8m	129cm	P10 a P25	152,007	Positivo	Dores abdominais frequentes, dificuldade para ganhar peso e altura. História anterior de anemia

a: anos; m: meses; IMC: índice de massa corpórea; AAE: anticorpo antiendomísio.

O AATGh surgiu como uma grande esperança na triagem da doença celíaca por ser teste de fácil execução, apresentar custo relativamente baixo e por sua utilidade em estudos de triagem, com resultados semelhantes ao AAE, considerado o melhor teste sorológico para a doença^(14,16-18). O AAE consome mais tempo, é mais caro e sua interpretação é operador dependente, o que pode levar a erros^(14,17,19,20). Com base nas evidências disponíveis e em considerações práticas, o AATGh é recomendado como teste de triagem^(14,19). A Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição⁽¹⁴⁾ recomenda o AATGh como teste de triagem inicial em grupos de risco para doença celíaca, seguido da biópsia intestinal. Se as alterações histológicas não forem consistentes com a doença celíaca, recomenda-se que a biópsia seja revista por um patologista experiente e que se considere a realização do AAE, a determinação do HLA ou a repetição da biópsia.

Vários estudos comparam o AAE e o AATGh quanto à sensibilidade e especificidade, concluindo-se que ambos são semelhantes⁽²¹⁾. Em pacientes com pouca sintomatologia ou assintomáticos, ambos os testes apresentam um valor preditivo positivo (VPP) de 75 a 80%, enquanto em sintomáticos esse valor se aproxima de 100%^(14,21,22).

Vários estudos^(14,20,21,23-25) demonstram que a acurácia dos testes sorológicos na prática clínica pode não ser tão boa quanto reportam as pesquisas. Alguns autores relacionam a positividade do AAE com o grau de atrofia vilositária e não com a sintomatologia clínica, o que pode diminuir o número de positivos para doença celíaca, principalmente naqueles com atrofia vilositária menos grave^(14,25,26). A doença celíaca soronegativa ocorre e os pacientes têm apresentação clínica com sintomas e resposta à dieta isenta de glúten semelhante aos soropositivos⁽²⁵⁾.

Alguns autores^(20,22) recomendam a realização de testes sorológicos seriados antes da indicação da biópsia: o AATGh e, quando positivo, a confirmação com o AAE. Em artigo recente, Barker *et al*⁽²⁷⁾ sugerem utilizar o anti-tTG como teste de triagem. Tais autores indicam a biópsia em crianças com níveis >20U/mL e <100U/mL, uma vez que tais níveis têm precisão limitada de diagnóstico da doença celíaca. Valores >100U/mL

relacionam-se a alterações histológicas da doença celíaca e os autores entendem que tais pacientes não necessitam de biópsia, o que reduz custos. Embora seja uma sugestão importante, particularmente para locais de recursos escassos, o estudo requer ampliação e comprovação de sua reprodutibilidade.

A doença celíaca era considerada rara no Brasil, havendo carência de estudos de sua prevalência. A baixa estatura, como apresentação clínica da doença, começou a ser pesquisada apenas nos últimos anos^(6,28-30). Queiroz *et al*⁽⁶⁾ encontraram uma prevalência de 4,7% de doença celíaca em pacientes de baixa estatura que já haviam sido submetidos a uma ampla investigação diagnóstica em serviço especializado.

Na população de baixa renda, a baixa estatura é, muitas vezes, atribuída à condição de vida e à desnutrição crônica. O ambiente tem sua influência bem estabelecida no crescimento⁽³¹⁻³⁴⁾. Sabe-se que condições precárias de vida e desnutrição crônica são estímulos negativos e a desnutrição determinada pela pobreza tem no retardo do crescimento o seu reflexo mais evidente^(32,33). A doença celíaca atinge também esses pacientes e pode agravar a desnutrição. Em pesquisa realizada no IMIP, a soroprevalência da doença celíaca foi de 1,9%, considerando anticorpos AATGh e AAE positivos⁽³⁵⁾. O fato de a pesquisa ter sido realizada em um hospital pediátrico de referência do Estado de Pernambuco pode favorecer um viés de prevalência, pois nesses serviços existe maior probabilidade de existirem pessoas sem diagnóstico e sob investigação de quadros clínicos compatíveis com doença celíaca (anemia, baixa estatura e dor abdominal)⁽³⁵⁾.

A doença celíaca deve ser lembrada como causa de baixa estatura, inclusive na população mais carente, e fazer parte da investigação diagnóstica. É importante salientar que os testes sorológicos não são realizados na rede SUS de Pernambuco, causando prejuízo ao diagnóstico. Considerando-se que a dosagem dos anticorpos AATGh identifica anticorpos da classe IgA, é importante assegurar, naqueles com clínica compatível com doença celíaca e sorologia negativa, a dosagem da IgA sérica. Na sequência da investigação diagnóstica dos pacientes soropositivos, é indispensável que se proceda a biópsia de intestino delgado⁽³⁶⁾.

Referências bibliográficas

1. Marcondes E, Setian N, Carraza FR. Desenvolvimento físico (crescimento) e funcional da criança. In: Marcondes E, Vaz FC, Ramos JA, Okay Y, editores. *Pediatria básica*. 9ª ed. São Paulo: Servier; 2002. p. 23-35.
2. Longui CA. Crescimento. In: Monte O, Lonqui CA, Calliari SE. *Endocrinologia para o pediatra*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 3-10.
3. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37:86-105.
4. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:354-65.
5. 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.

6. Queiroz MS, Nery M, Cançado EL, Gianella-Neto D, Liberman B. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:55-60.
7. Stenhammar L, Fällström SP, Jansson G, Jansson U, Lindberg T. Coeliac disease in children of short stature without gastrointestinal symptoms. *Eur J Pediatr* 1986;145:185-6.
8. Cacciari E, Salardi S, Lazzari R, Cicognani A, Collina A, Pirazzoli P *et al.* Short stature and celiac disease: a relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms. *J Pediatr* 1983;103:708-11.
9. Tümer L, Hasanoglu A, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-stature children with no gastrointestinal symptoms. *Pediatr Int* 2001;43:71-3.
10. Groll A, Candy DC, Preece MA, Tanner JM, Harries JT. Short stature as the primary manifestation of coeliac disease. *Lancet* 1980;2:1097-9.
11. Rosenbach Y, Dinari G, Zahavi I, Nitzan M. Short stature as the major manifestation of celiac disease in older children. *Clin Pediatr (Phila)* 1986;25:13-6.
12. Bonamico M, Sciré G, Mariani P, Pasquino AM, Triglione P, Scaccia S *et al.* Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:12-6.
13. Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Sposito M, Mastrangelo C, Messini B *et al.* The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children. *Clin Med Res* 2006;4:180-3.
14. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S *et al.* Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
15. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. CDC growth charts: United States [cited 2003 May 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/growthcharts>
16. Wong RC, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA kits. *J Clin Pathol* 2002;55:488-94.
17. Baudon JJ, Johanet C, Absalon BY, Morgant G, Cabrol S, Mougenot JF. Diagnosing celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:584-8.
18. Carroccio A, Vitale G, Prima LD, Chifari N, Napoli S, Russa CL *et al.* Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem* 2002;48:1546-50.
19. Lebenthal E, Branski D. Serum anti-endomysial and anti-tissue transglutaminase for screening of celiac disease. *Isr Med Assoc J* 2002;4:627-8.
20. Murdock AM, Johnston SD. Diagnostic criteria for coeliac disease: time for change? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:41-3.
21. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128:S25-32.
22. Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S98-103.
23. Murray JA, Herlein J, Mitros F, Goeken JA. Serologic testing for celiac disease in the United States: results of a multilaboratory comparison study. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:584-7.
24. Kwiecien J, Karczewska K, Lukasik M, Kasner J, Dyduch A, Zabka A *et al.* Negative results of antiendomysial antibodies: long term follow up. *Arch Dis Child* 2005;90:41-2.
25. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004;49:546-50.
26. Ozgenc F, Aksu G, Aydogdu S, Akman S, Genel F, Kutukculer N *et al.* Association between anti-endomysial antibody and total intestinal villous atrophy in children with celiac disease. *J Postgrad Med* 2003;49:21-4.
27. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics* 2005;115:1341-6.
28. Oliveira MC, Reis FJ, Chagas AJ, Brasileiro Filho G, Bahia M, Silva LD *et al.* Estudo de doenças de má absorção intestinal como causa de baixa estatura monossintomática. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74:213-6.
29. Guandalini S. Celiac disease in the new world. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:381-6.
30. Mandal A, Mayberry J. How Common Is Celiac Disease in South America? *AM J Gastroenterol* 2000;95:579-80.
31. Zeferino AM, Barros Filho AA, Bettiol H, Barbieri MA. Monitoring growth. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(Suppl 1):S23-32.
32. Aerts D, Drachler ML, Giugliani ER. Determinants of growth retardation in Southern Brazil. *Cad Saude Publica* 2004;20:1182-90.
33. Benigna MJ, Dricot J, D'Ans CD. Crescimento e estado nutricional de crianças de 0-11 anos, Estado da Paraíba (Nordeste Brasileiro). *Rev Saude Publica* 1987;21:480-9.
34. Vieira MF, Solymos GM, Souza MH, Ferrari AA, Unegbu H, Sawaya AL. Avaliação do padrão de recuperação nutricional de crianças desnutridas atendidas no centro de recuperação e educação nutricional. *Rev Ass Med Brasil* 1998;44:294-300.
35. Trevisiol C, Brandt KG, Silva GA, Crovella S, Ventura A. High prevalence of unrecognized celiac disease in an unselected Hospital Population in North-Eastern Brazil (Recife, Pernambuco). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:214-5.
36. Leffler DA, Kelly CP. Update on the evaluation and diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Allergy Immunol* 2006;6:191-6.