

Celiac disease prevalence in children and adolescents with myocarditis and dilated cardiomyopathy

Prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes com miocardite e cardiomiopatia dilatada

Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes¹, Maria Eugênia Farias Almeida Motta²

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência de doença celíaca em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada e miocardite.

Métodos: Foram avaliados 56 pacientes, com idade entre 1 e 18 anos, portadores de cardiomiopatia dilatada ou miocardite, acompanhados no Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira. Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de doença celíaca. A classe funcional da insuficiência cardíaca foi determinada segundo os critérios da American Heart Association, como classe funcional I, II, III e IV. O diagnóstico de miocardite foi relatado em prontuário, e o de cardiomiopatia dilatada, pelo ecocardiograma, a partir da presença de disfunção sistólica de um ou ambos os ventrículos, com fração de ejeção menor que 55% e dilatação ventricular, com diâmetro diastólico final ventricular esquerdo maior que 112%. Nos pacientes incluídos no estudo, foi aplicado um formulário com informações sobre sintomatologia gastrointestinal e cardiológica; em seguida, dosadas sorologias para anticorpos antitransglutaminase tecidual humana e antiendomísio. Aqueles com sorologia positiva foram encaminhados à biópsia intestinal para avaliação histológica para doença celíaca, segundo os critérios de Marsh.

Resultados: Uma das 56 crianças apresentou sorologia antitransglutaminase positiva (1,8%), porém anticorpo antiendomísio negativo. A histologia intestinal demonstrou atrofia total das vilosidades. Cerca de 30% dos pacientes apresentaram insuficiência cardíaca. Sinais e sintomas gastrointestinais foram frequentes nos pacientes, em especial dor abdominal (70%, 39/56).

Conclusão: A frequência de doença celíaca em pacientes com cardiomiopatia dilatada e miocardite foi de 1,8%. É importante investigar doença celíaca nos pacientes com essas doenças cardíacas para evitar evolução das doenças e deterioração clínica do paciente.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(5):439-42. Cardiomiopatia dilatada, miocardite, prevalência, diagnóstico.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of celiac disease in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy.

Methods: Fifty-six patients between 1 and 18 years old with dilated cardiomyopathy or myocarditis were evaluated and followed up at Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Patients with previous diagnosis of celiac disease were excluded. The functional classification was determined according to the American Heart Association criteria (classes I, II, III and IV). Diagnosis of myocarditis was reported in the patients' medical records. Dilated cardiomyopathy was diagnosed by echocardiogram with systolic dysfunction of one or both ventricles, ejection fraction lower than 55%, ventricular dilatation, and left ventricular diastolic diameter bigger than 112%. Patients answered a questionnaire about gastrointestinal and cardiac symptoms; next, anti-tissue transglutaminase (tTG) and anti-endomysial (EMA) antibodies were dosed. Those with positive antibody results were referred to intestinal biopsy and histological evaluation to detect celiac disease according to Marsh classification.

Results: One of the 56 children (1.8%) had positive tTG antibody level, but negative EMA. Intestinal histological evaluation showed total villous atrophy. Approximately, 30% of patients had heart failure. Gastrointestinal symptoms and signs were frequent, especially abdominal pain (70%, 39/56).

Conclusion: Celiac disease prevalence in pediatric patients with dilated cardiomyopathy or myocarditis was 1.8%. It is important to investigate celiac disease in patients with these conditions to avoid the progression of such diseases and patients' clinical deterioration.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(5):439-42. Dilated cardiomyopathy, myocarditis, prevalence, diagnosis.

Introdução

A miocardite é uma doença inflamatória, sendo os vírus a causa mais comum¹. A cardiomiopatia dilatada (CMD) tem causa desconhecida na maioria dos casos². Alguns mecanismos imunológicos são descritos em seu desenvolvi-

mento, com possibilidade de doença de base ou mecanismos fisiopatológicos acometendo outros sistemas serem determinantes, originando doença cardíaca e de outros órgãos concomitantemente³.

1. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

2. Doutora em Medicina. Professora adjunta, Departamento Materno Infantil, UFPE, Recife, PE.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: de Menezes TM, Motta ME. Celiac disease prevalence in children and adolescents with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(5):439-42.

Artigo submetido em 08.01.12, aceito em 30.05.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2219>

Uma possível doença associada em pacientes com CMD/miocardite é a doença celíaca (DC). Estudos em adultos mostram que a prevalência de DC em pacientes com CMD varia de 1,9 a 5,7%⁴⁻⁸. Mecanismos autoimunes e inflamatórios ocorrem nas duas doenças, e a alteração da permeabilidade intestinal pode propiciar o desenvolvimento de CMD/miocardite e DC³.

Alterações de absorção de micronutrientes e antígenos luminais ou agentes infecciosos podem favorecer mecanismos imunes e inflamatórios contra antígenos no intestino e no miocárdio⁹. Permeabilidade intestinal comprometida por dano infeccioso ou inflamatório intestinal pode desorganizar sua arquitetura e permite que endotoxinas alcancem o coração, alterando sua função e/ou estrutura¹⁰.

Os cardiologistas não suspeitam de DC, pois sinais e sintomas cardíacos não chamam a atenção para essa doença. O paciente com cardiopatia apresenta perda de peso, falha no crescimento, distensão abdominal e anemia, sintomas comuns às duas situações, dificultando relacioná-los com doença intestinal.

Pacientes com CMD/miocardite diagnosticados com DC⁴ obtiveram melhora do volume e da função cardíaca com dieta isenta de glúten. Portanto, há necessidade de estudos que verifiquem se crianças com CMD e miocardite também apresentam DC concomitante. Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de determinar a prevalência de DC em pacientes com CMD/miocardite.

Métodos

Entre dezembro de 2009 e novembro de 2010, 56 crianças com diagnóstico clínico de CMD/miocardite do Serviço de Cardiologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) foram incluídas no estudo. A miocardite foi definida pela clínica (taquicardia ou arritmia, taquidispneia, cardiomegalia e/ou disfunção sistólica transitória ao ecocardiograma), conforme diagnóstico de entrada, sendo incluídos aqueles que não obtiveram remissão dos sintomas (possibilidade de DC como causa). A alteração cardíaca da CMD foi definida por presença de disfunção ao menos do ventrículo esquerdo, com fração de ejeção menor que 55% e dilatação ventricular e diâmetro diastólico final ventricular esquerdo maior que 112% no ecocardiograma.

Foram prospectivamente incluídas crianças maiores de 1 ano de idade, para garantir que exposição ao glúten estava ocorrendo. O critério de exclusão foi diagnóstico prévio de DC. Os pacientes responderam a um formulário com perguntas sobre sintomas gastrointestinais e cardiovasculares de CMD/miocardite, doenças familiares relacionadas com DC e medicamentos em uso. Foi realizado exame físico para identificação de sinais de doença cardíaca e gastrointestinal.

Os pacientes foram clinicamente classificados nas classes funcionais de insuficiência cardíaca (IC), conforme a American Heart Association, que considera a gravidade da dispneia em I, II, III e IV: dispneia aos grandes, médios e pequenos esforços e ao repouso, respectivamente.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IMIP, sob número 1541-09. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

As crianças foram submetidas aos testes sorológicos anti-transglutaminase tecidual humana (anti-tTG), antiendomíseo (EMA) e Imunoglobulina A (IgA).

A dosagem de anti-tTG foi realizada utilizando o *kit* Orgentec (Diagnostika, GmbH, Alemanha), seguindo orientações do fabricante. Consideraram-se positivos resultados > 10 U/mL. A dosagem do EMA foi determinada utilizando o *kit* Immco Diagnostics (Genbiotech Diagnóstica Ltda., Brasil), conforme orientação do fabricante. Consideraram-se positivos resultados > 20 U/mL. Os pacientes realizaram dosagem sérica de IgA (*kit* Roche Diagnostics, Alemanha; positividade conforme fabricante) para descartar deficiência, pois os anticorpos para identificar DC são específicos da classe IgA.

Biópsia intestinal foi realizada por endoscopia digestiva alta quando a sorologia para anti-tTG ou EMA era positiva, para avaliação histológica e caracterização de DC segundo Marsh¹¹, considerando DC a partir de Marsh II. Pacientes com qualquer grau de alteração histológica seriam encaminhados para a gastroenterologia, pelo risco de DC posterior¹².

A prevalência de DC foi calculada pela proporção dos indivíduos com sorologia e histologia intestinal positivas em relação à amostra, calculando-se o intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Resultados

Foram estudadas 56 crianças e adolescentes, sendo 57% (32/56) do sexo feminino. A mediana de idade foi 96 meses (mínima = 12 meses; máxima = 225 meses). Nenhum dos pacientes tinha diagnóstico de DC antes da inclusão.

Foram observados 30% (17/56) de pacientes com dispneia, dos quais 23,5% (4/17) estavam na classe funcional IV; 29,5% (5/17), na classe funcional II; e 35,3% (6/17), na classe funcional I. Dois pacientes não souberam classificar sua dispneia. Relato de dispneia prévia, à época do diagnóstico da doença cardíaca, ocorreu em 43% (24/56) dos pacientes. Ao exame físico, 51,7% (29/56) apresentavam palidez cutâneo-mucosa; 44,6% (25/56), sopro cardíaco; 30,7% (17/56), hepatomegalia; e 7% (4/56), dispneia. Quanto aos exames complementares, 57,1% (32/56) estavam com alteração do eletrocardiograma, e 59% (33/56) tinham cardiomegalia à radiografia de tórax e alteração da fração de ejeção.

Quanto aos sintomas gastrointestinais, os mais frequentes foram dor (73%; 41/56), distensão abdominal (59%, 33/56), diarreia (27%, 15/56) e pirose (25%, 14/56). Familiares apresentavam diabetes melito em 30,3% (17/56) e DC em 3,5% (2/56). Internamento por diarreia com duração superior a 15 dias foi referido por 18% dos pacientes.

Deficiência de IgA não foi detectada. Sorologia anti-tTG foi positiva em um paciente do sexo feminino, com biópsia intestinal demonstrando linfocitose intraepitelial e atrofia total de vilosidades. Dessa forma, a prevalência de DC foi

de 1,8% (IC95% 0,04-9,5%). O EMA foi negativo em todos os pacientes. A paciente com DC tinha 10 anos de idade (5 anos de doença cardíaca) e apresentava dispnéia aos grandes esforços (classe funcional I), sem sopro cardíaco, taquicardia ou hepatomegalia. Na avaliação ecocardiográfica, identificou-se fração de ejeção de 49% e aumento do ventrículo esquerdo. Estava em uso de inibidor de enzima de conversão de angiotensina e propranolol. Relatava diarreia, distensão e dor abdominal; não soube precisar o período dos sintomas.

Discussão

O estudo mostrou que crianças com CMD/miocardite podem apresentar DC. O paciente com sorologia anti-tTG positiva e DC (prevalência de 1,8%) tinha sintomas gastrointestinais discretos (dor e distensão abdominal, diarreia esporádica), que não chamam a atenção para DC, e doença cardíaca há 5 anos, com IC leve, que pode não alertar para DC.

A DC é frequente em pacientes com CMD/miocardite. Estudos em adultos encontraram prevalência variando de 1,9 a 5,7%,^{2,4,7}. Há estudos mostrando pacientes com DC que desenvolveram CMD posterior ou alguma alteração precoce ao ecocardiograma⁹.

Miocardite e CMD são frequentemente encontradas antes do diagnóstico de DC, pois sinais e sintomas cardíacos são mais proeminentes. A apresentação da DC pode ser variada. A forma silenciosa pode ser tardia, com sintomas extradi-gestivos e/ou gastrointestinais discretos, que não chamam a atenção para DC, sobretudo com quadro de IC, que desvia a atenção da sintomatologia gastrointestinal¹³.

A caquexia cardíaca tem hipóxia como uma das principais responsáveis pela alteração da permeabilidade intestinal^{3,14}. Sintomas gastrointestinais alertam para a atenção ao sistema gastrointestinal, pois esses pacientes têm depleção proteica causando debilitação, inanição, cicatrização lenta e imunodepressão. Cardiologistas devem estar atentos ao sistema gastrointestinal dos pacientes com IC, pelo risco de DC concomitante, maior morbidade e tempo de internação, com implicações na melhora clínica.

Alterações na permeabilidade intestinal podem levar a CMD/miocardite por diminuição da absorção de micronutrientes importantes para contração miocárdica e excitabilidade elétrica¹⁵. Também propiciam absorção de agentes infecciosos que podem danificar o miocárdio³. A injúria miocárdica pode ser secundária à resposta imune contra antígenos no intestino e no coração³. Portanto, CMD/miocardite devem chamar a atenção para o diagnóstico de DC, pois acometimento extraintestinal, com mecanismo autoimune, pode caracterizar forma atípica da doença¹³. Recomenda-se que pacientes com CMD/miocardite e sintomas gastrointestinais sejam avaliados periodicamente pela possibilidade de doença gastrointestinal com agravamento da doença cardíaca.

É descrita maior possibilidade de doenças autoimunes em pacientes adultos com DC, ou seja, naqueles com diagnóstico tardio⁴. Há poucos estudos com diagnóstico de DC em crianças com CMD/miocardite⁹. Elfstron et al. concluíram que o risco de pacientes com DC desenvolverem cardiopatia é maior

quando o diagnóstico ocorre na vida adulta¹⁶. É possível que tempo maior de exposição ao glúten, aliado aos fatores do mecanismo autoimune nas manifestações extraintestinais, sejam responsáveis pela maior soroprevalência em adultos. Portanto, como tempo maior de exposição ao glúten parece necessário para o desenvolvimento de DC e considerando a possibilidade de associação entre as doenças, os pacientes com doença cardíaca devem ser avaliados para DC.

Os poucos estudos em crianças com DC mostraram alterações cardíacas discretas naquelas com DC consumindo glúten. Polat et al. observaram redução das alterações cardíacas após início da dieta isenta de glúten⁹.

Observou-se que crianças com CMD/miocardite podem apresentar DC e devem ser investigadas. O quadro gastrointestinal e cardíaco discreto alerta para a indicação de triagem de DC. Os anticorpos têm alta sensibilidade e especificidade, e sua identificação pode selecionar pacientes para histologia intestinal. A dieta isenta de glúten restaura a permeabilidade intestinal, permitindo absorção adequada das drogas para tratamento da IC. Dessa forma, pode minimizar a progressão da doença cardíaca e postergar indicação de transplante cardíaco.

Algumas limitações podem ser observadas neste estudo. Os dados clínicos atuais foram coletados pelo relato dos pacientes na entrevista, podendo haver viés de recordação. O tamanho amostral é aparentemente pequeno, mas condizente com o número de atendimentos de ambulatórios de cardiologia para CMD/miocardite. A etiologia da CMD/miocardite não foi determinada, podendo interferir nos achados. Não há informação sobre a resposta gastroenterológica e cardiológica da paciente diagnosticada após o início da dieta isenta de glúten, portanto não há como avaliar a associação dos sintomas com a DC.

O estudo demonstrou associação entre CMD/miocardite e DC. É importante pesquisar DC em todos os pacientes com CMD/miocardite.

Referências

1. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res.* 2003;60:11-25.
2. Curione M, Barbato M, De Biase L, Viola F, Lo Russo L, Cardi E. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 1999;354:222-3.
3. Sandek A, Bauditz J, Swidinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. *Altered intestinal function in patients with chronic heart failure.* *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1561-9.
4. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, et al. *Celiac disease associated with autoimmune myocarditis.* *Circulation.* 2002;105:2611-8.
5. Vizzardelli E, Lanzarotto F, Carabellese N, Mora A, Bertolazzi S, Benini F, et al. *Lack of association of coeliac disease with idiopathic and ischaemic dilated cardiomyopathies.* *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68:692-5.
6. Goel NK, McBane RD, Kamath PS. *Cardiomyopathy associated with celiac disease.* *Mayo Clin Proc.* 2005;80:674-6.
7. De Bem RS, Da Ro Sa Utiyama SR, Nishihara RM, Fortunato JA, Tondo JA, Carmes ER, et al. *Celiac disease prevalence in Brazilian dilated cardiomyopathy patients.* *Dig Dis Sci.* 2006;51:1016-9.

8. Bardella MT, Cantù P, Cesana BM, Piodi LP. [Severe heart disease in coeliac sprue and inflammatory Bowel disease: a common pathogenesis?](#) *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:1304-5.
9. Polat TB, Urganci N, Yalcin Y, Zeybek C, Akdeniz C, Erdem A, et al. [Cardiac functions in children with coeliac disease during follow-up: insights from tissue Doppler imaging.](#) *Dig Liver Dis.* 2008;40:182-7.
10. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. [The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure.](#) *Eur Heart J.* 2005;26:2368-74.
11. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U; Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD), et al. [Coeliac disease: the histology report.](#) *Dig Liver Dis.* 2011;43:S385-95.
12. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. [European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease.](#) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.
13. Fasano A. [Clinical presentation of coeliac disease in the pediatric population.](#) *Gastroenterology.* 2005;128:S68-73.
14. Latado AL. [Diet prescription in chronic heart failure: why don't we do it?](#) *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:454-5.
15. Curione M, Barbato M, Cugini P, Amato S, Da Ros S, Di Bona S. [Association of cardiomyopathy and coeliac disease: an almost diffuse but still less know entity. A review.](#) *Arch Med Sci.* 2008;4:103-7.
16. Elfström P, Hamsten A, Montgomery SM, Ekbom A, Ludvigsson JF. [Cardiomyopathy, pericarditis and myocarditis in a population-based cohort of inpatients with coeliac disease.](#) *J Intern Med.* 2007;262:545-54.

Correspondência:
Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes
Av. Norte, 3533/605, bloco 1 PII, Tamarineira
CEP 52051-000 - Recife, PE
Tel.: (81) 3244.9404
E-mail: thaysamgal@gmail.com