

ARTIGOS ORIGINAIS

Rastreio de Doença Celíaca na Consulta de Trissomia 21

PAULA GONÇALVES¹, SOFIA NUNES², SUSANA NOGUEIRA³

¹Serviço de Pediatria do Hospital de Santo Espírito de Angra do Heroísmo

²Serviço de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca

³Hospital Pediátrico de Coimbra

Resumo

Numerosos estudos epidemiológicos na Europa e EUA mostraram uma associação entre a trissomia 21 e a doença celíaca.

Objectivos: Caracterizar a população de crianças com trissomia 21 seguidas na consulta do Centro de Desenvolvimento da Criança (CDC) do Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) quanto aos marcadores serológicos de doença celíaca e elaborar um protocolo de actuação.

Metodologia: Avaliação retrospectiva de 120 crianças com trissomia 21 seguidas entre Janeiro de 1999 e Março de 2003. Utilizando métodos de estatística descritiva foram analisadas as seguintes variáveis: factores biodemográficos, tipo de trissomia 21, idade da primeira consulta, idade materna, comorbilidade, manifestações clínicas, rastreio de doença celíaca (marcadores serológicos, número de colheitas, biópsias) e terapêutica. A comparação entre os grupos de crianças com rastreio positivo e negativo de doença celíaca em relação à idade e manifestações clínicas, fez-se pelo teste de t-student/Mann-Whitney e teste de qui-quadrado/teste exacto de Fisher, respectivamente.

Resultados e comentários: O rastreio serológico de doença celíaca foi positivo em 25 crianças. Dezoito tinham anticorpos antigliadina IgA positivos, 14 anticorpos antigliadina IgG positivos, 4 anticorpos anti-endomísio e 8 anticorpos anti-transglutaminase positivos. Apenas foi possível, confirmar o diagnóstico por biópsia em dois casos. As manifestações clínicas observadas não diferiram nas crianças com rastreio positivo quando comparadas com as com rastreio negativo, realçando a importância do rastreio sistemático desta patologia e a sua optimização em todas as crianças com trissomia 21. O seu diagnóstico e a terapêutica podem ter influência na melhoria de aspectos habitualmente associados à cromossomopatia.

Palavras-Chave: Criança, trissomia 21, doença celíaca, rastreio

Correspondência: Hospital Pediátrico de Coimbra
Centro de Desenvolvimento da Criança
Av. Bissaya Barreto – 3000 Coimbra
Telefone: 239 480503
P_Goncalves@oninet.pt

Recebido: 30.12.03

Aceite: 29.11.04

Summary

Celiac Disease Screening in Children with Down Syndrome

Several epidemiological studies carried out in Europe and EUA have been showing an association between celiac disease and Down syndrome. The objectives of this study were to characterize the children with Down Syndrome followed in Child Development Centre (Centro de Desenvolvimento da Criança-CDC) of Coimbra's Paediatric Hospital (HPC) concerning serological markers for celiac disease, and to establish a screening protocol.

Methods: Retrospective analysis of 120 children with Down syndrome followed at CDC between January 1999 and March 2003. Data concerning the following variable were collected and analysed with descriptive statistics methods: gender, age, race, trisomy 21 type, age at first appointment, mothers' age, co-morbidity, clinical manifestations, celiac disease screening (serologic markers, number of samples, biopsies) and therapeutic measures. Children with positive and negative screening were compared in what concerns age and clinical manifestations, using T-student/Mann-Whitney Test and Chi-square/Exact Fisher Test, respectively.

Results and Comments: Serologic screening for celiac disease was positive in 25 children. Eighteen children had positive IgA antigliadin antibodies, 14 had positive IgG antigliadin antibodies, 4 had antiendomysial antibodies and 8 were positive for antitransglutaminase antibodies. It was only possible to confirm the diagnosis by intestinal biopsy in two cases. We didn't found differences between children with positive and negative screening in what concerns both age and clinical manifestations, highlighting the importance of the celiac disease systematic screening and its optimisation in these children. The diagnosis and treatment of this pathology may improve aspects that usually are attributable to the chromosomal defects of Down syndrome.

Key-Words: Child, Down syndrome, Celiac disease, screening

Introdução

A doença celíaca é uma enteropatia caracterizada por intolerância intestinal permanente à fracção proteica do

glúten – a gliadina, produzindo lesão da mucosa do intestino delgado proximal em indivíduos geneticamente susceptíveis¹. É a causa mais comum de malabsorção na criança¹. A suspeita do diagnóstico baseia-se na clínica e marcadores serológicos e/ou moleculares, sendo a confirmação realizada por biópsia intestinal^{1,2}.

A trissomia 21 é a cromossomopatia mais frequente, com uma incidência média que varia entre 1/650 e 1/1000 nados vivos, incidência que aumenta com a idade materna³. Está associada a outras patologias como a doença celiaca, hipotireoidismo, tireoidite, diabetes *mellitus* tipo 1, doença de Hirschprung, atresia duodenal, hepatite crónica auto-imune e défice de hormona de crescimento, entre outras^{4,5}.

O primeiro caso de doença celiaca num paciente com trissomia 21, foi descrito em 1975 por Bentley⁴. Posteriormente vários casos foram publicados e, na última década, numerosos estudos epidemiológicos na Europa e nos EUA demonstraram um aumento da prevalência de doença celiaca nas crianças com trissomia 21, variando entre 4 e 17%, valor superior ao da população geral que é de 0,5%^{6,7,8}. Desconhece-se a causa desta maior prevalência, contudo, algumas hipóteses têm surgido na tentativa de explicar este achado: distúrbios imunológicos associados à própria trissomia 21, sobretudo ao nível da imunidade mediada pelas células T, uma diversificação alimentar precoce que condiciona maior carga antigénica e um maior número de infecções intestinais, com lesão da mucosa e aumento da permeabilidade aos antigénios alimentares⁷.

Com base nos diversos estudos epidemiológicos, constatou-se também que a doença celiaca é mais vezes sintomática na trissomia 21 do que na população em geral. Bonamico e colaboradores realizaram em Itália um estudo multicêntrico com 1200 indivíduos com trissomia 21 e verificaram que naqueles com doença celiaca e trissomia 21, havia uma relação de 4 indivíduos com sintomas para um sem sintomas, enquanto na população em geral havia um com sintomas para cada 8 assintomáticos⁴. Por outro lado, apesar da doença celiaca ser mais vezes sintomática na trissomia 21, o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 4 anos⁴. Hipoteticamente, este facto pode ser explicado pelo provável subdiagnóstico da clínica de doença celiaca que muitas vezes é confundida com a própria clínica de base da cromossomopatia.

Os marcadores serológicos da doença celiaca são os anticorpos antigliadina, antiendomísio e anti-transglutaminase. Os anticorpos antigliadina têm uma sensibilidade de 95% e especificidade de 90%. Na trissomia 21 há uma elevada frequência de anticorpos antigliadina positivos (10-37%)^{4,6}. Destes apenas 50% têm histologias alteradas, ou seja, existe uma elevada percentagem de falsos positivos. As possíveis causas para os falsos positivos são a coexistência de hipersensibilidade às proteínas do leite de vaca, intolerância à lactose ou fibrose quística. Os falsos

negativos podem resultar de um défice de Ig A^{4,6,9}.

Os anticorpos antiendomísio têm uma elevada especificidade (99%) excepto nas crianças com menos de 2 anos, grupo etário onde o número de falsos negativos é maior.^{4,5} Existe uma boa correlação entre os anticorpos antiendomísio com a biópsia intestinal alterada.^{4,5,10,11,12}

Os anticorpos anti-transglutaminase apresentam vantagens relativamente aos anticorpos anti-endomísio. Estas estão relacionadas com o seu mais baixo custo, facilidade de realização do método que não é de interpretação subjectiva e com a sua maior sensibilidade e especificidade¹.

Para além dos anticorpos circulantes, tem-se constatado uma boa correlação entre a doença celiaca e os anticorpos de histocompatibilidade da classe II – DR3, DR7, DQ2⁶. Mais de 90% dos indivíduos com doença celiaca têm o haplotipo DQ2, comparado com apenas 30% da população geral. Isto significa que numa população de indivíduos saudáveis, 70% são DQ2 negativos e 30% são DQ2 positivos. Destes 30%, a probabilidade de terem doença celiaca é superior a 90%^{6,9}. Este facto permitiria que se pudessem excluir 70% da população de indivíduos com trissomia 21 dos rastreios seriados para a doença celiaca, o que aumentaria a eficácia e diminuiria os custos a longo prazo.

Objectivos

– Caracterização das crianças com trissomia 21 seguidas na consulta do CDC em relação aos marcadores serológicos de doença celiaca

– Elaboração de um protocolo de rastreio de doença celiaca nas crianças com trissomia 21 na consulta

Metodologia

Estudo retrospectivo entre Janeiro de 1999 e Março de 2003 de todas as crianças seguidas na consulta de trissomia 21 do CDC do HPC, cuja cromossomopatia tivesse sido confirmada por cariótipo e que tivessem sido submetidas pelo menos uma vez a rastreio para doença celiaca. Os dados foram obtidos por consulta dos processos clínicos. Foram consideradas e analisadas, utilizando métodos de estatística descritiva, as seguintes variáveis: factores biodemográficos (sexo, raça e idade), tipo de trissomia 21 (livre, translocação, mosaico), idade da primeira consulta, idade materna, comorbilidade (cardiopatia, patologia da tiróide, patologia gastrointestinal e outras), manifestações clínicas possíveis de serem atribuídas a doença celiaca (como má progressão ponderal, diarreia crónica, obstipação, anorexia, em algum momento do *follow-up*), marcadores serológicos (anticorpos antigliadina, antiendomísio e anti-transglutaminase tecidual), número de rastreios, biópsia intestinal e terapêutica efectuada. O rastreio para doença celiaca foi considerado positivo quando pelo menos um de qualquer dos testes serológicos considerados fosse positivo.

Para a comparação entre os grupos (crianças com e sem rastreio positivo em relação à idade e manifestações clínicas) utilizaram-se os testes t-student/Mann-Whitney, para variáveis contínuas, e Qui-quadrado/Teste exacto de Fisher, para variáveis categóricas. O nível de significância foi de 5%. Os cálculos foram efectuados utilizando o software SPSS 9.0 for Windows.

Resultados

Foram avaliadas 137 crianças com trissomia 21, das quais 17 foram excluídas por não obedecerem aos critérios de inclusão. Incluíram-se na análise 120 crianças, 73 do sexo masculino e 47 do sexo feminino, com média de idade de $9,3 \pm 5,1$ anos (Quadro I).

Quadro I
Idade (anos)

Média \pm desvio padrão	$9,3 \pm 5,1$
Mediana	9
Mínimo	1
Máximo	23

Destas, apenas uma criança era de raça negra. Duas crianças (1,7%) eram portadoras de translocações, não se tendo observado nenhum caso de mosaicismo (Figura 1).

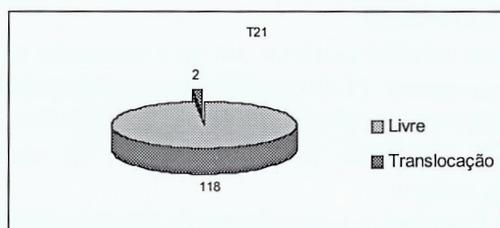


Fig. 1 – Tipo de trissomia 21

A média de idade das mães aquando do nascimento dos filhos foi de $31,9 \pm 7$ anos, tendo a mãe mais jovem 16 anos e a mais velha 47 anos (Quadro II). A média de idades das crianças na altura da primeira consulta no CDC foi de $3,4 \pm 3$ anos (Quadro III)

Quadro II
Idade materna (anos)

Média \pm desvio padrão	$31,9 \pm 7$
Mediana	32
Mínimo	16
Máximo	47

Quadro III
Idade da 1ª consulta no HPC (anos)

Média \pm desvio padrão	$3,4 \pm 3$
Mediana	2
Mínimo	0,1
Máximo	13

Sessenta e sete (55,8%) das crianças em consulta tinham cardiopatia. Destas, 35,8% tinham comunicação interventricular, 28,3% canal aurículo-ventricular e 13,4% comunicação interauricular. Vinte e sete destas crianças foram submetidas a cirurgia cardíaca. Vinte e quatro (20%) tinham patologia da tiróide associada (anticorpos antitiroideus em 58,3% e hipotiroidismo em 17,5%) e doze crianças (10%) patologia gastrointestinal não relacionada com doença celíaca (refluxo gastroesofágico em 58,3% destes). Outras patologias encontradas foram as infecções respiratórias de repetição (16,6%) e o síndrome de apneia obstrutiva do sono (5,8%).

O rastreio de doença celíaca foi positivo em 25 crianças (20,8%) com um número médio de duas colheitas por criança.

A distribuição dos marcadores serológicos encontra-se representada na Figura 2.

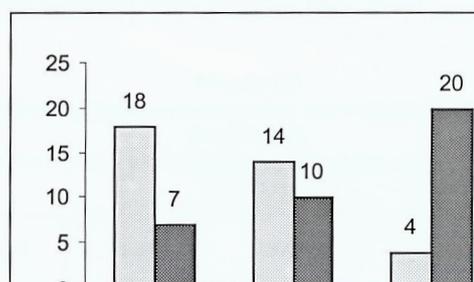


Fig. 2 – Distribuição dos marcadores serológicos da doença celíaca
AGA- anticorpos anti-gliadina; AEA- anticorpos anti-endomísio; TGT- anticorpos anti-transglutaminase tecidual

Valores aumentados de Ig A foram demonstrados em 10 crianças, cinco das quais também com anticorpos antigliadina Ig A positivos, correlação com um nível de significância de 0,01. O défice de Ig A apenas foi encontrado numa criança que também tinha anticorpos antigliadina Ig A e Ig G, anticorpos antiendomísio Ig A e anticorpos anti-transglutaminase negativos.

Até à data, foram realizadas biópsias intestinais a apenas dois doentes, ambas com atrofia vilositária de grau II.

Quando comparados os grupos de crianças com rastreio positivo e negativo, não se encontraram diferenças com significado estatístico em relação à idade (Quadro IV)

Quadro IV
Idade (anos) nas crianças com rastreio positivo vs negativo

	Rastreio +	Rastreio -	p
Idade (média \pm dp)	$9 \pm 5,6$	$9,3 \pm 5$	ns

ou à frequência das manifestações clínicas associadas à doença celíaca – má progressão ponderal (MPP) e obstipação – em qualquer momento do follow-up (Quadro V).

Quadro V
Manifestações clínicas nas crianças com rastreio positivo vs negativo MPP - Má Progressão Ponderal

	Rastreio +	Rastreio -	p
MPP	12% (n=3)	6,4% (n= 6)	ns
Obstipação	28% (n=7)	29,5% (n= 28)	ns

Na consulta de trissomia foram confirmados dois diagnósticos de doença celíaca. A prevalência estimada seria de 5% (6/120), se calculássemos este valor a partir da especificidade e sensibilidade dos marcadores serológicos para cada grupo etário: 4 crianças com idade superior a 2 anos apresentavam anticorpos anti-endomísio positivos e 2 crianças com idade inferior a 2 anos tinham anticorpos anti-gliadina positivos, as 6 com alguma probabilidade de diagnóstico histológico de doença celíaca.

As duas crianças com doença celíaca confirmada eram do sexo masculino, com 11 e 13 anos de idade e ambas assintomáticas, tendo sido iniciada dieta (Quadro VI).

Quadro VI
Marcadores serológicos nas crianças com o diagnóstico histológico de DC (n=2)
Valores normais: AGA IgA <3; AGA IgG <30 (<3A) e <18 (>3A); TGT <20

	AGA IgA/IgG	AEA	TGT	Biópsia
11A	+/+	Negativo	Negativo	Atrofia II
13A	+/+	+	+	Atrofia II

Comentários

Entre as crianças seguidas na consulta de trissomia 21 do HPC encontramos 21% (n=25) com rastreio serológico positivo para doença celíaca, tendo sido apenas possível até à data confirmar o diagnóstico em duas. Um dos motivos deve-se ao facto das cardiopatias descompensadas e infecções respiratórias de repetição terem adiado a realização das biópsias, principalmente nas crianças mais jovens ou pequenas.

De realizar o número de mães cada vez mais jovens com filhos portadores de trissomia 21 devendo-se muito provavelmente ao rastreio sistemático por amniocentese de todas as mães com mais de 35 anos. A maioria das crianças foi referenciada para a consulta de trissomia 21 antes dos 3 anos de idade (68%) o que permitiu um seguimento mais precoce da patologia e suas

complicações, integrado numa equipa multidisciplinar.

Os sintomas clássicos de doença celíaca são muito difíceis de valorizar numa criança com trissomia 21 porque a má progressão ponderal (MPP), a hipotonia e a obstipação são comuns nestas crianças^{13,14}. Nas crianças da nossa consulta a MPP e a obstipação foram os sintomas mais referidos, não se verificando diferenças com significado estatístico entre o grupo com rastreio positivo e o grupo com rastreio negativo. A obstipação não é um sintoma clássico, mas pode ocorrer, sobretudo nas crianças mais velhas¹. Das 7 crianças com obstipação e rastreio positivo, 4 tinham idade superior a 2 anos. A diarreia apenas foi referida numa criança com rastreio negativo.

Os elevados valores da Ig A neste grupo de crianças está provavelmente associado a defeitos da mucosa intestinal com maior permeabilidade a antigénios alimentares^{4,13,15}.

Apesar das sensibilidades e especificidades elevadas dos marcadores serológicos, uma das crianças com 11 anos de idade tinha os anticorpos antigliadina positivos e os anticorpos antiendomísio e transglutaminase negativos e doença celíaca confirmada por biópsia. Mesmo tendo em consideração a pequena dimensão da nossa amostra, a biópsia intestinal parece ser fundamental para confirmar doença celíaca aquando de um ou mais marcadores serológicos positivos.

A possibilidade de inexistência de manifestações clínicas características, torna necessário o rastreio sistemático de doença celíaca e também a sua optimização através de um protocolo de orientação e colaboração com a equipa de Gastroenterologia.

Este trabalho permitiu não só caracterizar as crianças com trissomia 21 da consulta, mas também identificar as crianças com rastreios positivos e programar as respectivas biópsias intestinais para confirmação ou exclusão de doença celíaca.

O diagnóstico e terapêutica da doença celíaca melhoraram os aspectos habitualmente associados à cromossomopatia¹³.

Uma proposta ambiciosa seria realizar os HLA classe II (DQ2, DR3, DR7) a todas as crianças com trissomia 21 e só quando este rastreio fosse positivo se fariam os rastreios serológicos. Esta abordagem permitiria caracterizar a população portuguesa de indivíduos com trissomia 21 em relação aos HLA da classe II e excluir à partida cerca de 70% 6, 9 das crianças com trissomia 21 de rastreios sistemáticos para a doença celíaca. Um dos inconvenientes desta orientação é o elevado preço dos métodos por PCR do HLA sendo os custos, apenas compensados após a 2ª década de vida, o que pensamos ser apesar de tudo vantajoso, uma vez que o tempo de sobrevida de um indivíduo com trissomia 21 é cada vez maior.

Propõe-se o seguinte **protocolo de rastreio de doença celíaca na trissomia 21** (Figura 3):

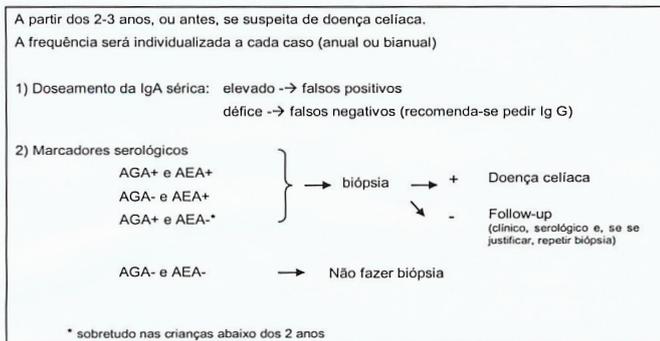


Fig. 3 – Protocolo de Rastreo da Doença Celiaca

Bibliografia

- Troncone R, Greco L, Aurichio S. Gluten-sensitive enteropathy. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43: 355-69
- Report of working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11
- Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Annerén G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child* 2002; 87: 97-103
- Bonamico M *et al.* Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 139-140
- Carlsson A. Prevalence of IgA – antigliadin antibodies and IgA – antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics.* 1998; 101: 272-
- Agardh D *et al.* Tissue transglutaminase autoantibodies and human leucocyte antigen in Down's syndrome patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2002; 91: 34-8
- Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A, Duggan JM. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut* 1997; 40: 492-6
- Failla P *et al.* Celiac disease in Down's syndrome with HLA serological and molecular studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 303-6
- Cassandra GD *et al.* Accuracy and cost-effectiveness of new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2000; 137: 756-61
- Bonamico M *et al.* Down syndrome and coeliac disease: usefulness of antigliadin and antiendomysium anti-bodies. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 1503-5
- Grodzinsky E, Jansson G, Stenhammar L, Magnusson KF. Antiendomysium and anti-gliadin antibodies as serological markers for coeliac disease in childhood: a clinical study to develop a practical routine. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 294-8
- Zubillaga P *et al.* Down's syndrome and Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 168-171
- Zachor DA, Musulman EM, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 275-79
- Hansson T, Annerén G, Klareskog L, Dannaeurs 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
- Pueschel *et al.* A prevalence study of celiac disease in persons with Down syndrome residing in the United States of America. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 953-6