

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências
Médicas

Prevalência de Anormalidades Relacionadas à
Tireóide em Adultos com Doença Celíaca

Autora: Tatiana Sudbrack da Gama e Silva

Orientadora: Prof. Tania Weber Furlanetto

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2010

Agradecimentos

À minha querida amiga Brisa Simões Fernandes pelo companheirismo, amizade e ajuda ativa no término deste projeto.

À minha orientadora Prof. Tania Weber Furlanetto por sempre acreditar no meu trabalho e por todo carinho demonstrado, imprescindível para a conclusão desta etapa.

À Prof. Luise Meurer que dedicou tempo e conhecimento necessários para aprimorarmos este estudo.

Aos estudantes de Medicina Bruno Pellini Corte e Paola Paganella Laporte pela participação desde o início, contribuindo de maneira fundamental para a realização deste trabalho.

Aos pacientes que disponibilizaram seu tempo e dedicação ao nosso estudo.

À minha família por me dar o suporte necessário para vencer todos os desafios que aparecem.

Ao meu noivo Vinicius von Diemen pelo suporte durante esta fase de muito trabalho e dedicação.

Dedicatória

Dedico este projeto ao meu pai, que tanto amo, por estar sempre ao meu lado, pronto a me ajudar, incondicionalmente.

Lista de Abreviações

AGA - anticorpos antigliadina

Anti-TPO - anticorpo anti-tireoperoxidase

Anti-tTG - anticorpos antitransglutaminase tecidual

DC - doença celíaca

DII – doença inflamatória intestinal

DM 1 – diabetes melito tipo 1

DSG – dieta sem glúten

DTA - doença da tireóide auto-imune

EDA – endoscopia digestiva alta

EMA - anticorpos antiendomísio

HLA – antígenos leucocitários de histocompatibilidade humana

IgA – imunoglobulina A

LIE - linfócitos intra-epiteliais

SII - síndrome do intestino irritável

Sumário

1. Resumo	6
2. Introdução	8
3. Revisão da literatura	9
3.1 Doença Celíaca	
3.1.1 Introdução	
3.1.2 Epidemiologia	
3.1.3 Patogênese	10
3.1.4 Apresentação Clínica	12
3.1.5 Doenças Associadas	13
3.1.6 Diagnóstico	14
3.1.7 Diagnóstico Diferencial	23
3.1.8 Prevenção de Doença Celíaca	24
3.1.9 Tratamento de Doença Celíaca	
3.2 Prevalência de Doenças da Tireóide em pacientes com Doença Celíaca	25
3.3 Prevalência de Doença Celíaca em pacientes com Doença da Tireóide Auto-Imune	27
3.4 Anormalidades da tireóide e Doença Celíaca	28
3.5 Doenças Auto-Imunes da Tireóide	31
4. Objetivos	32
5. Referências da revisão de literatura	33
6. Artigo: Prevalence of Thyroid Related Abnormalities in Adults with Celiac Disease: A cross-sectional study	38
7. Considerações gerais	53
8. Anexos	54
8.1 Questionários aplicados aos pacientes	55
8.2 Termo de consentimento aplicado	58
8.3 Histologia da Doença Celíaca	59

1. Resumo

Introdução: Um aumento da prevalência de doenças auto-imunes, incluindo doenças auto-imunes da tireóide, tem sido observado em pacientes com doença celíaca (DC).

Objetivos: O objetivo do estudo foi identificar a prevalência de alterações da tireóide em adultos com DC.

Métodos: Trinta e nove pacientes com diagnóstico comprovado de DC responderam a um questionário. Alterações relacionadas à tireóide foram detectadas através da dosagem do hormônio estimulador da tireóide (TSH), tiroxina livre (T4 livre) e anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO).

Resultados: Trinta e nove indivíduos com DC acompanhados no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 36 do sexo feminino (92,3%) e 3 do sexo masculino (7,7%), foram incluídos neste estudo. A idade média foi de 50,8 ± 12,9 anos. Quanto ao escore de Marsh modificado: 3 pacientes tipo 1, um paciente tipo 2, 13 tipo 3a, 8 pacientes tipo 3b e 14 tipo 3c.

Vinte e nove (74,4%) pacientes foram considerados eutireoideos. Dez indivíduos (25,6%) apresentaram hipotireoidismo: oito pacientes (20,5%) já usavam levotiroxina e hipotireoidismo subclínico foi identificado, durante a avaliação, em dois pacientes (5,1%). Nenhum paciente apresentou hipertireoidismo. Os níveis médios séricos de T4L foram 1,15 ± 0,25 ng/dl. Os níveis médios séricos de TSH foram 2,39 (0,06-6,64) UI/ml. Níveis séricos de anti-TPO foram positivos em seis pacientes (15,4%), um com hipotireoidismo, um com hipotireoidismo subclínico e quatro com função tireoidiana normal. Não foi identificado fator de associação à anormalidade relacionada à tireóide, provavelmente pelo tamanho pequeno da amostra estudada.

Conclusões: Neste estudo a prevalência de anormalidades tireoidianas foi alta, como observado em outros estudos. Isso pode se dever à gravidade da DC

nesses indivíduos; mesmo assim, estudo prospectivo da função tireoidiana em pacientes com DC é provavelmente necessário.

2. Introdução

A DC é considerada cada vez mais um distúrbio de múltiplos órgãos e tem sido associada a uma série de doenças, incluindo doenças auto-imunes (1-3).

Estudos mostram que 14-30% dos adultos com DC podem ter DTA (4). Doença de Graves e algumas formas de tireoidites são referidas como DTA e estão associadas à DC (1). Em pacientes com Doença de Hashimoto ou Doença de Graves, uma resposta inadequada ao tratamento pode estar relacionada à DC (5).

Poucos estudos têm sido publicados demonstrando risco estatisticamente significativo de hipertireoidismo em pacientes com DC (1). Anticorpos anti-tireóide tem sido observados em 10-15% dos pacientes com DC, sugerindo que formas subclínicas de DTA podem ser até maiores (6). Entretanto, o significado de anti-TPO positivo não está claro, quando a função da tireóide está normal (6). DTA não tratada pode causar marcada morbidade em pacientes com DC. Os achados de DTA subclínica podem indicar monitoramento regular.

3. Revisão da Literatura

3.1 Doença Celíaca

3.1.1 Introdução

DC é uma enteropatia auto-imune desencadeada e mantida pela ingestão de cereais que contêm glúten, como cevada, trigo e, centeio, em indivíduos geneticamente predispostos (7;8). DC é uma doença de distribuição global, que pode ser diagnosticada em qualquer idade e que afeta múltiplos órgãos e sistemas (9). As manifestações clínicas podem variar desde pacientes completamente assintomáticos até má absorção grave (10). As alterações histológicas, da mesma forma, podem ser mínimas, com apenas aumento de linfócitos intra-epiteliais (LIE), até atrofia vilosa total, associada à hiperplasia de criptas (10).

3.1.2 Epidemiologia

DC é uma doença com distribuição global, ocorrendo principalmente em países ocidentais. Nos EUA e a Europa, afeta aproximadamente 1:100 pessoas (7). Rastreamento com anticorpos e confirmação com biópsia para DC demonstra prevalências em vários países ocidentais e do oriente médio entre 1:70 e 1:200 (10). Parece que a DC aumenta com a idade, pois um recente estudo na Finlândia demonstrou uma prevalência de 1:47 em indivíduos randomicamente selecionados acima de 52 anos de idade (11).

3.1.3 Patogênese

Na patogênese da DC participam vários fatores genéticos, ambientais e imunológicos, que até o momento, não foram completamente elucidados. Praticamente todos os pacientes com DC possuem alterações nos genes HLA das classes II (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8). Estas moléculas são expressas em células apresentadoras de antígenos, principalmente macrófagos, células dendríticas e células B. Peptídeos do glúten são apresentados por moléculas HLA da classe II da DC. Isso pode levar a ativação de linfócitos CD4 T-helper 1 (Th1) glúten-específicos na lâmina própria, que são células efetoras com papel central na inflamação intestinal, resultando em hiperplasia das criptas e atrofia de vilosidades. No entanto, alterações nos genes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 são expressos em 30% a 35% das populações onde a DC é predominante, porém apenas 2% a 5% dos portadores dessa alteração genética desenvolvem DC. Isso implica outras síndromes genéticas, bem como fatores ambientais como contribuintes para a manifestação da DC. Estudos genéticos recentes desenvolvidos em grande número de pacientes com DC, familiares e controles pareados revelaram fatores de risco adicionais, a maioria dos quais não relacionados com a regulação das células T e inflamação. No entanto, a contribuição global desses polimorfismos genéticos combinado foi estimada em apenas 3% a 4%, em comparação com 30% a 35% para os polimorfismos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Além disso, exposição precoce de crianças ao glúten da dieta, infecção com vírus enteropáticos, ou uma mudança da flora bacteriana se mostraram a favor da manifestação da DC na infância. Estas observações indicam que a DC ocorre por uma desregulação da resposta das células T, normalmente suprimida para o glúten, em um subgrupo de portadores de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Quase todos os pacientes com DC desenvolvem auto-anticorpos tipo imunoglobulina (Ig) A contra o tecido da enzima transglutaminase 2 (TG2), que é expressa por vários tipos celulares e se associa com o endomísio extracelular (matriz ou fibras de reticulina). A TG2 tem como alvos certos resíduos de glutamina em algumas proteínas extracelulares e intracelulares, geralmente liga-se a um resíduo de lisina de uma segunda proteína que resulta em

ligações cruzadas de ambas as proteínas. Devido ao seu elevado teor de glutamina e prolina, as proteínas do glúten, especialmente as frações solúveis em álcool (gliadinas de trigo, secalinas da cevada e hordeínas do centeio), mas também as gluteínas, são substratos preferenciais para TG2. Quando deaminadas, a maioria dos peptídeos resultantes levam a uma importante ativação das células CD4 glúten-específicas. Um grande número de peptídeos do glúten pode desencadear tais respostas de células T que tenham sido identificadas. Estes peptídeos do glúten são geralmente bastante resistentes à digestão por proteases gastrintestinais, o que aumenta a sua sobrevivência e a disponibilidade no intestino delgado. A toxicidade das proteínas da aveia é contestada e apenas a ingestão de excessivas quantidades de aveia poderiam estar associadas à DC. Talvez a aveia sofra contaminação com outros cereais. Como os peptídeos imunogênicos do glúten alcançam a lâmina própria a partir do lúmen intestinal permanece controverso. Há evidências de que eles possam atravessar via paracelular, mas outros estudos mostraram que a maior parte do transporte ocorre via epitelial por transcitose, especialmente na mucosa inflamada de pacientes com DC. Uma outra possibilidade, ainda não comprovada, é a passagem de peptídeos do glúten pela lâmina própria das células dendríticas. Foi demonstrado em ratos, mas não em humanos, que essas células podem projetar saliências entre as células do epitélio intestinal, atingindo o lúmen intestinal. Da mesma forma, a passagem de peptídeos do glúten por células dendríticas poderia ocorrer preferencialmente por células especializadas que fazem parte do epitélio do tecido linfóide associado à mucosa (10).

3.1.4 Apresentação Clínica

A maioria (>80%) dos pacientes com DC detectada por rastreamento apresentam sintomas clínicos não associados à diarreia, mínimos ou nenhum sintoma (10). DC oligossintomática pode estar associada à anemia, osteoporose e frequentemente comprometimento do bem estar e da qualidade de vida (10). DC atípica é caracterizada por sintomas extra intestinais como artrite, infertilidade, hipertransaminemia, entre outros (10).

Além disso, sensibilidade ao glúten sem lesões intestinais, mas com autoanticorpos para DC circulantes ou apenas anticorpos para gliadina, sem especificidade para DC clássica, tem sido associada a doenças psiquiátricas e neurológicas inexplicadas, como ataxia cerebelar, neuropatia periférica, esquizofrenia ou autismo (10). Como os sintomas nestes pacientes podem melhorar com a dieta sem glúten, isto pode sugerir sensibilidade nutricional ao glúten, que não se manifesta com as lesões intestinais clássicas, mas sim com sintomas extra intestinais (10). Há controvérsias quanto à associação com DC nestes casos (10).

Apresentações Clínicas da Doença Celíaca

Forma clássica: Má absorção intestinal sintomática. Pode ocorrer: diarreia crônica, dor abdominal, distensão abdominal, perda de peso e flatulência.
Forma atípica: Ausência de sintomas ou poucos sintomas gastrointestinais. Presença de sintomas atípicos: anemia por deficiência de ferro, osteoporose ou osteopenia, infertilidade, baixa estatura. É a apresentação mais comum.
Forma silenciosa: Diagnóstico ocasional, histológico ou sorológico, em indivíduos assintomáticos.
Forma latente: Há duas apresentações: 1- Pacientes com diagnóstico prévio de DC, que responderam à dieta sem glúten, e apresentam histologia normal ou apenas aumento de linfócitos intra-epiteliais. 2- Indivíduos com mucosa intestinal normal, sob dieta com glúten, que subsequentemente, desenvolverão DC.
Forma refratária: Pacientes com DC que não respondem à dieta sem glúten.

Manifestações Clínicas (9;12-15)

Gastrointestinais	Extra-intestinais
Diarréia crônica	Anemia por deficiência de ferro/ folato
Constipação	Hipocalcemia
Anorexia	Dermatite herpetiforme
Distensão abdominal	Atrofia esplênica
Flatulência	Osteopenia/Osteoporose
Dor abdominal recorrente	Dor óssea
Síndrome da pseudo-obstrução	Defeitos dentários
Intussuscepção	Artrite/Artralgia
Náuseas	Miopatia
Vômitos	Tetania
Aftas recorrentes	Neuropatia periférica
Queilite	Ataxia cerebelar
Glossite	Infertilidade
Hipertransaminemia crônica inexplicada	Abortos de repetição
	Ansiedade/Depressão/Irritabilidade
	Doença hepática gordurosa não alcoólica
	Fadiga
	Perda de peso
	Baixa estatura
	Alopécia
	Puberdade tardia
	Enxaqueca

3.1.5 Doenças Associadas

DC é frequentemente associada a outras doenças auto-imunes, como DM 1, tireoidite auto-imune, hepatite auto-imune, dermatite herpetiforme e alopecia auto-imune (10).

Além disso, pacientes com doença sintomática não tratada ou não detectada de longa data estão sob risco aumentado de desenvolvimento de enteropatia associada a linfoma de células T, adenocarcinoma de intestino delgado e outros tipos de câncer do trato gastrointestinal (10).

Doenças Associadas à Doença Celíaca (12;14)

DM 1 Doenças da tireóide auto-imune Deficiência de IgA Síndrome de Sjogren Colite microscópica Cirrose biliar primária Nefropatia por IgA Artrite reumatóide Síndrome de Down Síndrome de Turner Síndrome de Willian Epilepsia Alveolite fibrosante Pericardite recorrente	Hemossiderose pulmonar Defeitos cardíacos congênitos Doença inflamatória intestinal Lupus eritematoso sistêmico Polimiosite Vasculite Sarcoidose Fibrose cística Doença de Addison Anemia hemolítica Esquizofrenia Depressão Adenocarcinoma intestinal Linfoma não-Hodgkin
---	---

3.1.6 Diagnóstico

A investigação diagnóstica de DC deve ser realizada antes da introdução do tratamento que é a dieta isenta de glúten, pois a dieta pode alterar negativamente os resultados dos testes sorológicos e melhorar a histologia (16). O diagnóstico de DC nem sempre é fácil de ser realizado. Em torno de 10% dos casos, há dificuldade de diagnóstico por achados discordantes entre sorologia, clínica e histologia. Não há um único teste para o diagnóstico de DC, este é firmado após a associação de dados clínicos e laboratoriais.

O primeiro passo para o diagnóstico pode ser um teste sorológico como os anticorpos anti-transglutaminase tecidual ou anti-endomíseo. Se a sorologia for positiva, faz-se necessária biópsia duodenal para confirmação diagnóstica (17). Não há justificativa na literatura, no momento, para rastreamento populacional para diagnóstico de DC.

Sorologia

Os marcadores utilizados são os anticorpos antiendomísio (EMA) e os anticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-tTG), pois são sensíveis e específicos para o diagnóstico inicial de DC (18). Diversos estudos evidenciaram alta correlação de seus resultados, não sendo necessária a pesquisa de ambos. O desempenho da pesquisa de anticorpos antigliadina (AGA) não é comparável aos testes supracitados e está em desuso. Os testes sorológicos são os responsáveis pelo reconhecimento de que a DC não é rara (16). Teste sorológico positivo sugere o diagnóstico de DC, mas a biópsia duodenal ainda é o padrão-ouro (16). A sorologia pode ficar negativa 3 a 12 meses após a introdução de DSG (19).

A sensibilidade dos marcadores sorológicos está relacionada ao grau de dano histológico na DC, tanto no momento do diagnóstico, como no acompanhamento da aderência à DSG. É alta a sensibilidade dos testes sorológicos quando houver atrofia vilosa total e diminuição progressiva desta, à medida que os achados histológicos estão menos alterados. Logo, a sorologia negativa não exclui o diagnóstico de DC.

Testes sorológicos podem ser usados para avaliar a aderência do paciente à DSG.

Antitransglutaminase tecidual (anti-tTG IgA)

O antígeno contra o qual os anticorpos anti-endomíseo são direcionados é a enzima transglutaminase. O anti-tTG é o anticorpo contra a transglutaminase tecidual, que é a enzima responsável pela deaminação da gliadina na lâmina própria.

Esse teste é realizado pelo método de ELISA e utiliza como substrato a proteína de porco guinea - primeira geração (sensibilidade 90% e especificidade 95,3%), células derivadas de eritrócitos humanos (sensibilidade 95,1% e especificidade 98,3%) ou recombinante humano - segunda geração (16). Algumas doenças podem interferir nos resultados, levando a falso-positivos, como doença hepática crônica, insuficiência cardíaca, artrite, diabetes melito e doença inflamatória intestinal. Essa interferência têm diminuído com os testes de última geração (16). Isoladamente, é o mais eficiente teste sorológico para detecção de DC. Pode ser realizado com uma pequena amostra de sangue retirada do dedo.

Foi demonstrado recentemente que tTG-Abs RIA pode ser detectado na saliva humana, evitando coleta de sangue; o que facilita o diagnóstico de DC, especialmente em crianças. A pesquisa do anti-tTG IgA tem alta sensibilidade para o diagnóstico de DC e para o acompanhamento de pacientes com DSG (20).

Antiendomísio IgA (EMA)

Anticorpos EMA IgA ligam-se ao endomísio, o tecido conjuntivo ao redor do músculo liso, produzindo um padrão característico. É detectado por imunofluorescência indireta. É um método que demanda mais tempo, em relação ao método de ELISA, além de ser operador-dependente (16). Para sua realização usa-se esôfago de macaco (EMA IgA 97,4% sensibilidade e 99,6% especificidade) ou cordão umbilical humano (EMA IgA 90,2% sensibilidade e 99,6% especificidade) como substratos para a realização do teste (16). É reconhecido que a presença do EMA é preditiva de progressão para atrofia de vilosidades (21).

Anticorpos Antigliadina (AGA IgA)

Este é o marcador mais antigo e é determinado pelo método ELISA. Os valores de referência não são constantes entre os laboratórios. Sua eficácia é difícil de definir, pois os dados disponíveis na literatura são heterogêneos e não permitem a comparação. Sua especificidade é de aproximadamente 90%, a sensibilidade em torno de 85%-90% e baixo valor preditivo positivo (16). Há outros testes com melhor desempenho diagnóstico.

Deficiência seletiva de IgA

Deficiência de IgA é a mais comum imunodeficiência humana e é 10-15 vezes mais comum em pacientes com DC. Entretanto, a dosagem de IgA só deve ser realizada se houver alta suspeição desta deficiência. Aproximadamente 3% dos pacientes com DC tem essa deficiência, que pode causar falso-negativo nos testes sorológicos EMA, anti-tTG IgA e AGA IgA, baseados em IgA(22).

Nos pacientes com deficiência seletiva de IgA pode ser realizada a sorologia com IgG, tanto o EMA IgG quanto o tTGA IgG têm excelente sensibilidade (próxima de 100%) e especificidade. Porém, testes baseados em IgG têm menor sensibilidade e especificidade em relação aos baseados em IgA, naqueles com níveis normais de IgA (18). Logo, se a sorologia (EMA IgA ou tTGA IgA) for negativa em paciente com alta suspeição de DC, deve ser dosada a IgA sérica (16;18). Se houver alta suspeição de DC, com testes persistentemente negativos, os indivíduos devem realizar tipagem para HLA e, se positivos, devem realizar biópsia duodenal; ou alternativamente, realizar diretamente a biópsia (13;18).

Tipagem HLA

É o primeiro passo para a investigação de familiares de pacientes com DC. Tipagem HLA exclui um terço dos familiares de primeiro grau e identifica indivíduos para avaliação com biópsia. Também é o exame indicado se o indivíduo tem sorologia negativa e recusa-se a realizar a biópsia. O alelo HLA DQ2 é identificado em 90%-95% dos pacientes celíacos e HLA DQ8, na maioria dos restantes. Logo, a ausência destes tem valor preditivo negativo próximo de 100% (16;18).

A tipagem HLA também é útil para excluir a doença em pacientes que, inadvertidamente, já estejam em DSG ou para os indivíduos nos quais o diagnóstico não está claro.

Biópsia duodenal

O diagnóstico de DC e a introdução de DSG para toda vida não devem ser firmados sem achados histológicos compatíveis, independentemente do resultado dos testes sorológicos. Entretanto, também não é aconselhável firmar diagnóstico apenas a partir do diagnóstico histológico, pois a doença não compromete de modo uniforme o intestino e as alterações não são exclusivamente observadas na DC. Apesar desses problemas, a biópsia intestinal ainda é considerada o padrão-ouro do diagnóstico (18). Pacientes que apresentam sorologia persistentemente positiva e biópsia negativa, provavelmente têm DC latente.

O número adequado de fragmentos de biópsia da segunda porção duodenal ou mais distal está entre 4 e 6 (22;23). Estudo recente demonstrou que quatro biópsias podem fazer o diagnóstico de DC em 100% dos casos (24;25). As alterações mucosas têm padrão salteado, bem demonstrado em magnificação (26), principalmente se associado a cromoendoscopia (26); as glândulas de

Brunner e alterações pépticas podem dificultar o exame histológico, se as biópsias forem muito proximais.

O patologista deve estar familiarizado com o espectro das alterações compatíveis com DC; deve avaliar e descrever a infiltração linfocitária, padrão das criptas e a atrofia vilositária.

Marsh (27) foi o primeiro a descrever as alterações patológicas seqüenciais da DC, classificando-as em 4 grupos (tipo 1 a 4), como descrito abaixo (28):

Marsh tipo 1: lesão infiltrativa – apenas aumento do número de LIE, com relação vilosidades e criptas normal. Este tipo de lesão pode ser identificado em pacientes que seguem DSG, mas que ingerem mínimas quantidades de glúten ou pode indicar que o paciente ainda não está em remissão completa. Além disso, pode indicar DC inicial, latente ou estar presente em pacientes com dermatite herpetiforme.
--

Marsh tipo 2: lesão hiperplásica – aumento do número de LIE, hiperplasia de criptas, com vilosidades normais. A hiperplasia de criptas é um processo que precede a atrofia vilosa.

Marsh tipo 3: lesão destrutiva – aumento de LIE, hiperplasia de criptas, com mucosa achatada/plana.
--

Marsh tipo 4: Mucosa achatada/plana, com hipoplasia de criptas e leve inflamação. Lesão rara, mais freqüente em sprue refratário ou pacientes com linfoma células T associado à enteropatia.

Pacientes com DC que apresentam apenas aumento de LIE, sem alterações na arquitetura da mucosa, podem ser sintomáticos e estão sob risco aumentado de osteoporose. Os sintomas dos pacientes frequentemente correlacionam-se com o grau de lesão tecidual (16).

A classificação de Marsh não definiu o ponto de corte de número de LIE (28). Quatro anos após, uma nova classificação (29) definiu que 40 LIE para 100 enterócitos seria normal. Porém na rotina prática não é sempre necessário, nem possível, quantificar os LIE; o número de LIE é estimado visualmente, de acordo com sua distribuição no epitélio (28).

Oberhuber et al subdividiu o tipo 3 em três grupos, de acordo com a severidade do encurtamento das vilosidades (atrofia das vilosidades):

Tipo 3 A: leve ou moderada atrofia vilosa.
Tipo 3 B: marcada atrofia vilosa.
Tipo 3 C: completa atrofia vilosa.

Atualmente a classificação de Marsh modificada por Oberhuber et al é usada por muitos patologistas, tanto para o diagnóstico, como para acompanhamento, apesar de pouca reprodutibilidade, pois pelo grande número de categorias, tem alta variação intra e interobservador (28).

Recentemente, uma nova classificação foi proposta por Corazza e Villanaci (30), conforme descrito na tabela abaixo. Este autor descreveu as lesões como não atroficas (grau A) e atroficas (grau B), esta última dividida em grau B1 (relação vilosidades/criptas menor que 3 para 1) e grau B2 (sem vilosidades detectáveis, completa atrofia vilosa).

Esquemas de classificação para avaliação patológica de Doença Celíaca (28)

Marsh, 1992	Oberhuber et al, 1999	Corazza & Villanaci, 2005
Tipo 1	Tipo 1	Grau A
Tipo 2	Tipo 2	
Tipo 3	Tipo 3A	Grau B1
	Tipo 3B	
	Tipo 3C	Grau B2
Tipo 4	Tipo4	Obsoleto

Foram publicados estudos sugerindo que biópsias de bulbo parecem ser adequadas, sugerindo ainda que este poderia ser o único local a demonstrar atrofia vilosa (31-33).

Em pacientes que já iniciaram com DSG, mesmo antes da biópsia de confirmação, com alta suspeição de DC e sorologia negativa, pode ser realizado teste com dieta contendo glúten, neste caso por pelo menos quatro semanas e, posteriormente, a biópsia. Porém alguns pacientes são respondedores tardios e podem levar anos para alterar a histologia (18). Deve

ficar bem claro que a DSG só deve ser estabelecida após o diagnóstico firmado de DC.

O diagnóstico pode ser difícil, pois a sorologia pode ser negativa, a doença pode ter comportamento histológico salteado ou o número ou local das biópsias pode não ser adequado. As biópsias devem ter tamanho suficiente, serem bem orientadas e com vilos montados para cima, em papel de filtro, possibilitando cortes que cruzem e não tangenciais, pois estes últimos podem levar à interpretação equivocada. O tipo de pinça parece ser irrelevante (24;34;34). A inflamação da mucosa e as alterações da arquitetura podem ser mascaradas pelo uso de corticóide e imunossupressores.

A inspeção da mucosa duodenal, durante a EDA, é importante e pode demonstrar achados relevantes; o endoscopista deve estar atento aos achados de atrofia vilosa, apesar deste exame ter baixa sensibilidade. Durante a endoscopia podem ser identificados os seguintes achados, sugestivos de DC: pregas mucosas serrilhadas, padrão em mosaico, pregas achatadas, menor tamanho e desaparecimento das pregas com máxima insuflação. Pacientes que realizarem EDA por emagrecimento, anemia, diarreia e aqueles com risco aumentados de DC (síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, síndrome de Down, DM1, entre outras), devem realizar biópsia intestinal.

Abaixo, as principais causas de aumento de LIE e de atrofia de vilosidades em adultos.

Principais causas de aumento de linfócitos intra-epiteliais:

Gastroduodenite associada ao *Helicobacter pylori*
Hipersensibilidade alimentar não ao glúten
Infecções (*Giardia*, *Cryptosporidium*, etc)
Doenças auto-imunes (LES, AR)

Supercrescimento bacteriano
Drogas (principalmente AINES)
Deficiência de IgA
Imunodeficiência comum variável
Doença de Crohn
Rejeição de transplante intestinal

Principais causas de atrofia de vilosidades em adultos: (35)

DC*	Infestação parasitária*
Sprue tropical*	Desnutrição severa
Enteropatia auto-imune	Isquemia intestinal
Hipogamaglobulinemia	Duodenite péptica
Enteropatia idiopática da AIDS	Após gastroenterite
Gastroenterite eosinofílica	Síndrome de Zollinger-Ellison
Doença de Wipple	Imunodeficiência comum variável
Abetalipoproteinemia	Outros estados de imunodeficiência
Linfoma intestinal	Sprue refratário
Sprue colagenoso	Radioquimioterapia
Tuberculose	Doença do enxerto-verus-hospedeiro
Giardíase*	Deficiências nutricionais
Doença de Crohn	
Supercrescimento bacteriano do intestino delgado*	*causas mais frequentes
Enterite infecciosa*	

Outros exames - Cápsula Endoscópica

Podem ser observadas anormalidades na mucosa de pacientes com DC sem diagnóstico prévio, através do exame de cápsula endoscópica, para investigação de anemia por deficiência de ferro (36). Nestes casos, provavelmente, a sorologia e as biópsias de duodeno poderiam eliminar a necessidade do exame de cápsula endoscópica. O duodeno, avaliado por endoscopia digestiva alta (EDA), pode apresentar-se inteiramente normal, enquanto no intestino proximal e distal são observados achados clássicos de DC, quando avaliados por cápsula endoscópica (36).

Outros exames - endoscopia com magnificação

Recentemente foi publicado artigo que demonstra que EDA com magnificação (com OBI- optimal band imaging) de alta resolução, permite clara visualização do padrão das vilosidades duodenais (sensibilidade, especificidade, valor

preditivo positivo e negativo de 100%). O sistema OBI pode ter papel na otimização da acurácia da EDA na DC (37).

Conclusão - Diagnóstico

O diagnóstico de DC é complexo, especialmente nos pacientes assintomáticos ou com manifestações atípicas. A biópsia intestinal é necessária para o diagnóstico de DC, mesmo que a sorologia seja positiva. No entanto, os achados histológicos não são específicos, por isso o diagnóstico só pode ser estabelecido após a correlação clínica. Ainda hoje, a maioria dos pacientes com DC não tem esse diagnóstico, apesar de nos últimos anos a prevalência ter aumentado em função do maior grau de suspeição e melhor acurácia dos testes sorológicos. Não está bem estabelecido o significado do grande número de pacientes sem diagnóstico, assim como daqueles pacientes que apresentam apenas sintomas extra intestinais ou não clássicos.

3.1.7 Diagnóstico Diferencial

Estão descritas abaixo algumas doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial de DC (13;36;37).

Anorexia nervosa	Síndrome do intestino irritável
Enteropatia auto-imune	Enterite isquêmica
Supercrescimento bacteriano	Intolerância a lactose
Sprue colagenoso	Imunodeficiência comum variável
Doença de Crohn	Intolerância a proteína da soja
Giardíase	Sprue tropical
Enteropatia do HIV	Tuberculose
Hipogamaglobulinemia	Doença de Whipple
Gastroenterite infecciosa	Síndrome de Zollinger-Ellison
Linfoma intestinal	Gastroenterite eosinofílica
Enterite por radiação	

3.1.8 Prevenção de Doença Celíaca

Estudos recentes sugerem que a medida mais importante para prevenção é o incentivo à amamentação materna e a introdução de pequenas quantidades de glúten durante o quarto e sexto mês de idade, enquanto ainda estiver recebendo aleitamento materno (2). Além disso, há uma hipótese de um componente viral ser o desencadeador da DC (2). O Rotavírus parece ser um bom candidato porque a infecção por este vírus frequentemente prediz um alto risco para autoimunidade na DC (3,76 para ≥ 2 infecções) (2;38). Talvez a vacinação para Rotavírus seja uma medida preventiva (2).

3.1.9 Tratamento de Doença Celíaca

O tratamento mais confiável é a DSG (2;23). Entretanto, restrições dietéticas de glúten para o resto da vida apresentam várias dificuldades tanto sociais quanto médicas (2). Estudos sugerem que pode haver aumento de peso nos pacientes que seguem DSG, inclusive naqueles que estavam com sobrepeso, quando iniciaram o tratamento (39). Evitar completamente o glúten é quase impossível já que este é largamente usado em vários produtos e a contaminação é comum (2). Para minimizar estas questões, estratégias de prevenção e tratamento tem sido investigadas (2). Em relação ao tratamento, as estratégias em estudo são a suplementação enzimática, a correção do defeito da permeabilidade intestinal, a criação de grãos de engenharia, a inibição dos peptídeos da gliadina e os anticorpos para IL-15 (2).

3.2 Prevalência de Doenças da Tireóide em pacientes com Doença Celíaca

Foi realizada busca dos estudos publicados de 1988 a 2009, no Pubmed, com as palavras “celiac disease and thyroid disease”. Foram excluídos os estudos que envolviam exclusivamente crianças. Foram analisadas as prevalências do envolvimento da tireóide nestes pacientes. Os resultados são descritos na Tabela abaixo:

Prevalência de Doenças da Tireóide em pacientes com Doença Celíaca

Autor/Ano da publicação	n	Anticorpos anti tireóide: n (%)	Resultados dos estudos	Prevalência de DT
Cooper, 1978 (40)	314	-	Tireotoxicose: 4 Hipotireoidismo: 7	3,5%
Midhagen, 1988 (41)	139	-	Tireotoxicose: 5% Hipotireoidismo: 5,8%	10,8%
Collin, 1994 (42)	DC 335 Controle 335	-	Hipotireoidismo: DC 11 controle 8 Hipertireoidismo: DC 7 controle 1	5,4% X 2,7%
Cousell, 1994 (43)	107	AAT 12 (11,2%) AAM 16 (15%)	Hipotireoidismo: 10,3% Hipertireoidismo: 3,7%	14%
Volta, 1997 (44)	70	AAM 15 (21%)	Tireotoxicose: 1 Hipotireoidismo: 4	7,1%
Reunala, 1997 (45)	383	-	Hipotireoidismo: 3,7% Hipertireoidismo: 2,3%	6%
Velluzi, 1998 (46)	DC 47 Controle 91	Anti-TPO DC: 29,7% Controle: 9,6%	-	-
Sategna-Guidetti, 2001 (47)	DC 241 Controle 212	-	Hipotireoidismo DC: 12,9% controle: 4,2% Hipertireoidismo DC: 1,2% controle: 3,3% DAIT com eutireoidismo DC 39 (16,2%) controle 8 (3,8%)	30,3 % X 11,3%
Hakanen, 2001 (6)	DC 79 Controle 184	Anti-TPO DC 11,4% Controle 5,1%	DAT DC: 13,9% Controle: 2,1% HSC DC: 10,1% Controle: 3,3%	24% X 5,4%
Carta, 2002 (48)	DC 36 Controle 144	Anti-TPO DC: 30,5% Controle: 9,7%	-	-
Kotze, 2006(49)	DC 52	-	Hipotireoidismo: 19,2% HSC: 21,2%	40,4%

Hadithi, 2007(50)	184	Anti-TPO e/ou AAT: 21%	Hipotireoidismo: 12% HSC: 3,8% DG: 2% TPP: 0,5% DTA com eutireoidismo: 5%	23,3%
Elfstrom, 2008(1)	DC 14.021 Controle 68.068	-	Hipotireoidismo HR 4,4 Tireoidite HR 3,6 Hipertireoidismo HR 2,9	-
Toumi, 2008(51)	DC104 Controle 189	DC 4,8% Controle 1,6%	-	-
Kotze, 2009(52)	DC 157	-	Hipotireoidismo: 8,9% HSC: 6,4% Hipertireoidismo: 0,6%	15,9%

n: número de pacientes

DT: disfunção da tireóide

AAM: anti-microsomal

AAT: anti-tireoglobulina

HSC: hipotireoidismo subclínico

DG: doença de Graves

TPP: tireoidite pós parto

DTA: doença auto-imune da tireóide

3.3 Prevalência de Doença Celíaca em pacientes com Doenças da Tireóide Auto-Imunes

Foi realizada busca dos estudos publicados de 1994 a 2010, no Pubmed, com as palavras “celiac disease and thyroid disease”. Foram excluídos os estudos que envolviam exclusivamente crianças. Foram analisadas as prevalências de DC nos pacientes com DAT.

Prevalência de Doença Celíaca em pacientes com Doenças da Tireóide

Autor/Ano da publicação	Pacientes com Doença Auto-imune da Tireóide (número de pacientes)	Prevalência (%)
Collin, 1994 (53)	83	4,8
Sategna, 1998 (54)	152	3,3
Cuoco, 1999 (55)	92	4,3
Valentino, 1999 (56)	150	3,3
Berti, 2000 (57)	172	3,5
Volta, 2001 (58)	220	3,2
Meloni, 2001 (59)	297	4,37
Mainardi, 2002 (60)	100	2%
Akçay, 2003 (61)	400 (280 DG; 120 TH)	5
Ch'ng, 2005 (62)	DG111 Controle 115	4,5% (DG) X 0,9% (controle)
Fanciulli, 2005 (63)	231	0
Melo, 2005 (64)	Casos 457 Controles 198	Casos Anti EMA: 2,2 Anti-tTG: 3,1 Controle Anti EMA: 0,5 Anti-tTG: 1
Mankai, 2006 (65)	161 DG	EMA IgA e anti-tTG IgA: 3,7
Guliter, 2007 (66)	136 Tireoidite auto-imune 119 controle	Anti-tTG + Casos: 5,9 Controle: 0,8
Hadithi, 2007 (50)	104 TH	sorologia + DC: 15,3%
Iuorio, 2007 (67)	113 Anti-TPO > 70 não tratados	EMA IgA e/ou IgG + Bx + para DC: 31
Spadaccino, 2008 (68)	276 (90 DG; 186 TH)	5,4%
Boelaert, 2010 (69)	3286 (2791 DG, 495 TH)	0,91%

DG: doença de Graves

TH: tireoidite de Hashimoto

Bx: biópsia

3.4 Anormalidades da Tireóide e Doença Celíaca

A relação entre DC e doenças auto-imunes tem sido investigada em inúmeros estudos (5). É conhecida o aumento de doenças endocrinológicas auto-imunes em pacientes com DC (5).

Doenças da tireóide são as mais freqüentes doenças auto-imunes detectadas em pacientes com DC (52), além de DM 1 e doença de Addison (5;5;46;54). O risco de doença da tireóide nos celíacos tem sido estimada como 3 vezes maior em relação a população em geral (47;52). Estudos em crianças, desenvolvido por Meloni et al, demonstrou uma prevalência de 4 vezes mais DAT em celíacos, comparando com população de estudantes, indicando que DC é um fator de risco para DAT (7). Elfstrom et al demonstrou risco estatisticamente significativo de hipertireoidismo em celíacos, dado não confirmado em outros estudos (1).

As associações descritas acima são importantes em termos de tratamento (5). Por exemplo, em pacientes com tireoidite de Hashimoto ou com Doença de Graves que respondem inadequadamente ao tratamento, deve ser considerado o diagnóstico de DC (5;5;70).

Collin et al realizou um estudo retrospectivo, determinando a frequência de DAT em 5,4% em pacientes com DC e 2,7% nos controles; esta diferença não foi significativa (42). Por outro lado, Ansaldi et al, em estudo de caso-controle, publicou que 343 pacientes com DC e 230 controles, a frequência de DAT foi 26,2% no primeiro e 10% no último; esta diferença foi significativa ($p < 0,001$) (4). Em um caso-controle similar com 79 pacientes e 184 controles saudáveis, realizado por Hakanen et al, a frequência de positividade para anticorpo anti-TPO foi de 11,4 e 5,1%, respectivamente (6).

Vários fatores têm sido cogitados como responsáveis pelo aumento de risco do desenvolvimento de DAT em celíacos como herança genética, o momento do diagnóstico de DC e a duração da exposição ao glúten (aumentando os efeitos

tóxicos e imunológicos do glúten) (7). Esta última explicação tem sido muito controversa, vários estudos demonstram resultados conflitantes (4;7;71-74).

Ambos os antígenos HLA DQ2 e DQ8 são comuns em doenças da tireóide (50;75) e em DC (76); quando estas doenças coexistem frequentemente há positividade para HLA DQ2 (77;78). Hadithi et al estudou 104 pacientes com tireoidite de Hashimoto e demonstrou que 53 daqueles apresentavam positividade para HLA DQ2 (50).

Sategna et al demonstrou em estudo que exposição ao glúten por longo período em celíacos não aumentou a prevalência de doenças auto-imunes. Além disso, DSG não previne o desenvolvimento de doenças auto-imunes (71). Em outro estudo, realizado por Ouakaa-Kchaou et al, envolvendo pacientes com DC diagnosticada tardiamente, a duração da exposição ao glúten em adultos não teve correlação com o risco de doenças auto-imunes e DSG não protegeu os pacientes de doenças auto-imunes (79). A partir destes estudos, pode ser apropriado mensurar anticorpos durante dieta sem glúten (5). No momento, não há recomendação para rastreamento para DC em pacientes com DAT.

A alta frequência de DAT em celíacos, mesmo quando seguem tratamento com DSG, sugere a utilidade clínica de monitoramento periódico da função tireoidiana (7), principalmente se houverem sintomas ou sinais de hipotireoidismo.

Embora nosso estudo demonstre associação positiva entre DC e DTA, assim como diversos outros estudos transversais, devemos considerar que estudos transversais têm limitações, como a falta de grupo controle (41;43;50). Além disso, muitos estudos com outros desenhos, não demonstraram diferenças estatisticamente significativas (42;72;73).

Nosso estudo tem algumas limitações:

1. Não foi usado um grupo controle.
2. Nossa amostra foi muito pequena.

3. Poderemos ter um viés de recordação quando avaliarmos os sintomas ao diagnóstico.
4. Possivelmente nossa amostra contempla um grupo de celíacos com doença mais grave, que pode estar relacionado à maior incidência de DAT. Além disso, a maior parte da nossa amostra foi adquirida através de biópsias alteradas da segunda porção duodenal, já que não há um ambulatório específico para DC no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Não foram analisadas as biópsias daqueles pacientes com biópsia normal no momento, por exemplo.
5. Como o hospital, onde foi realizado o estudo, atende pacientes de uma grande área do estado do Rio Grande do Sul, muitos paciente recusaram-se a comparecer ao hospital para a entrevista, pela dificuldade de deslocamento.

3.5 Doenças Auto-Imunes da Tireóide

Doenças auto-imunes da tireóide, Doença de Graves e tireoidite de Hashimoto, são comuns, afetando mais de 2% da população do Reino Unido e 2-5% da população ocidental.

A exata etiologia da DTA permanece desconhecida, mas a interação entre suscetibilidade genética e fatores ambientais desencadeadores parece ser de fundamental importância no seu desenvolvimento. Postula-se que fatores genéticos responderiam por 79% da suscetibilidade à DTA e os ambientais por 21%. Genes imunomoduladores, como o complexo maior de histocompatibilidade (MHC), antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), a molécula CD40 e a proteína tirosina fosfatase-22 (PTPN22) e os genes específicos da glândula tireóide, como receptor do TSH (TSHR) e tireoglobulina (TG) têm sido identificados. A natureza exata do envolvimento do meio ambiente no desenvolvimento da DTA não é bem conhecida, mas vários fatores ambientais têm sido envolvidos, como o conteúdo de iodo na dieta, estresse, drogas e infecções. Entretanto, não há evidência clara de causalidade e os mecanismos pelos quais fatores ambientais desencadeariam a autoimunidade tireoidiana, em indivíduos geneticamente predispostos, ainda permanecem não completamente entendidos. O conhecimento dos mecanismos precisos de interação entre fatores ambientais e genes na indução da autoimunidade tireoidiana poderia resultar desenvolvimento de novas estratégias de prevenção e tratamento.

Pacientes com diagnóstico de DTA estão sob risco significativamente alto de nova doença auto-imune, e este risco pode ser quantificado. Rastreamento para outras doenças auto-imunes pode estar indicado nos pacientes com DTA que apresentarem sintomas novos ou inespecíficos. Pacientes com DTA têm maior chance de apresentar anticorpos relacionados à DC.

4. Objetivos

Identificar a prevalência de anormalidades relacionadas à tireóide em adultos com DC, acompanhados no Hospital de Clínicas de POA.

5. Referências da Revisão de Literatura

- (1) Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, Ekbom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10):3915-3921.
- (2) Selimoglu MA, Karabiber H. Celiac disease: prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(1):4-8.
- (3) Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(4):204-213.
- (4) Ansaldi N, Palmas T, Corrias A et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37(1):63-66.
- (5) Caglar E, Ugurlu S, Ozenoglu A, Can G, Kadioglu P, Dobrucali A. Autoantibody frequency in celiac disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(12):1195-1200.
- (6) Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46(12):2631-2635.
- (7) Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr* 2009; 155(1):51-5, 55.
- (8) Di SA, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373(9673):1480-1493.
- (9) Herrera MJ, Hermoso MA, Quera R. [An update on the pathogenesis of celiac disease.]. *Rev Med Chil* 2009; 137(12):1617-1626.
- (10) Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137(6):1912-1933.
- (11) Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:49.
- (12) Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007; 5(3):184-192.
- (13) Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD, Hill DA. Celiac disease. *Am Fam Physician* 2007; 76(12):1795-1802.
- (14) Torres MI, Lopez Casado MA, Rios A. New aspects in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(8):1156-1161.
- (15) Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(1):3-14.

- (16) Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131(6):1981-2002.
- (17) Silva TS, Furlanetto TW. [Diagnosis of celiac disease in adults.]. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(1):122-126.
- (18) AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131(6):1977-1980.
- (19) Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002; 23(4):464-483.
- (20) Bonamico M, Nenna R, Luparia RP et al. Radioimmunological detection of anti-transglutaminase autoantibodies in human saliva: a useful test to monitor coeliac disease follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(3):364-370.
- (21) Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut* 1994; 35(6):776-778.
- (22) Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* 1998; 42(3):362-365.
- (23) Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357(17):1731-1743.
- (24) Mee AS, Burke M, Vallon AG, Newman J, Cotton PB. Small bowel biopsy for malabsorption: comparison of the diagnostic adequacy of endoscopic forceps and capsule biopsy specimens. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6498):769-772.
- (25) Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2008; 67(7):1082-1087.
- (26) Siegel LM, Stevens PD, Lightdale CJ et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption. *Gastrointest Endosc* 1997; 46(3):226-230.
- (27) Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102(1):330-354.
- (28) Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(6):826-836.
- (29) Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10):1185-1194.

- (30) Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005; 58(6):573-574.
- (31) Bonamico M, Mariani P, Thanasi E et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(2):204-207.
- (32) Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1):177-185.
- (33) Vogelsang H, Hanel S, Steiner B, Oberhuber G. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy* 2001; 33(4):336-340.
- (34) Dandalides SM, Carey WD, Petras R, Achkar E. Endoscopic small bowel mucosal biopsy: a controlled trial evaluating forceps size and biopsy location in the diagnosis of normal and abnormal mucosal architecture. *Gastrointest Endosc* 1989; 35(3):197-200.
- (35) Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(2):116-122.
- (36) Muhammad A, Pitchumoni CS. Newly detected celiac disease by wireless capsule endoscopy in older adults with iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(9):980-983.
- (37) Cammarota G, Cesaro P, Cazzato A et al. Optimal band imaging system: a new tool for enhancing the duodenal villous pattern in celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(2):352-357.
- (38) Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(10):2333-2340.
- (39) Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(10):2356-2359.
- (40) Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease and immunological disorders. *Br Med J* 1978; 1(6112):537-539.
- (41) Midhagen G, Jarnerot G, Kraaz W. Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden. A study of prevalence and associated diseases. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(8):1000-1004.
- (42) Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35(9):1215-1218.
- (43) Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994; 35(6):844-846.

- (44) Volta U, De FL, Molinaro N, Tetta C, Bianchi FB. Organ-specific autoantibodies in coeliac disease: do they represent an epiphenomenon or the expression of associated autoimmune disorders? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29(1):18-21.
- (45) Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997; 136(3):315-318.
- (46) Velluzzi F, Caradonna A, Boy MF et al. Thyroid and celiac disease: clinical, serological, and echographic study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(6):976-979.
- (47) Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3):751-757.
- (48) Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, Mariotti S, Carpiello B, Usai P. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res* 2002; 53(3):789-793.
- (49) da Silva Kotze LM, Nisihara RM, da RU, Sr., Piovezan GC, Kotze LR. Thyroid disorders in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(1):33-36.
- (50) Hadithi M, de BH, Meijer JW et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol* 2007; 13(11):1715-1722.
- (51) Toumi D, Mankai A, Belhadj R, Ghedira-Besbes L, Jeddi M, Ghedira I. Thyroid-related autoantibodies in Tunisian patients with coeliac disease. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(3):350-353.
- (52) Kotze LM. Celiac disease in Brazilian patients: associations, complications and causes of death. Forty years of clinical experience. *Arq Gastroenterol* 2009; 46(4):261-269.
- (53) Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol* 1994; 130(2):137-140.
- (54) Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E et al. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(11):927-931.
- (55) Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA et al. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31(4):283-287.
- (56) Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res* 1999; 51(3):124-127.
- (57) Berti I, Trevisiol C, Tommasini A et al. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2000; 45(2):403-406.

- (58) Volta U, Ravaglia G, Granito A et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001; 64(1):61-65.
- (59) Meloni GF, Tomasi PA, Bertonecelli A, Fanciulli G, Delitala G, Meloni T. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(5):298-302.
- (60) Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(3):245-248.
- (61) Akcay MN, Akcay G. The presence of the antigliadin antibodies in autoimmune thyroid diseases. *Hepatogastroenterology* 2003; 50 Suppl 2:cclxxix-cclxxx.
- (62) Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(3):303-306.
- (63) Fanciulli G, Tomasi PA, Caucci F, Lai E, Sancier F, Delitala G. Screening for celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: from research studies to daily clinical practice. *Ann Ital Med Int* 2005; 20(1):39-44.
- (64) Melo FM, Cavalcanti MS, Santos SB, Lopes AK, Oliveira FA. [Association between serum markers for celiac and thyroid autoimmune diseases]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49(4):542-547.
- (65) Mankai A, Chadli-Chaieb M, Saad F et al. Screening for celiac disease in Tunisian patients with Graves' disease using anti-endomysium and anti-tissue transglutaminase antibodies. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(8-9):961-964.
- (66) Guliter S, Yakaryilmaz F, Ozkurt Z et al. Prevalence of coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population. *World J Gastroenterol* 2007; 13(10):1599-1601.
- (67) Iuorio R, Mercuri V, Barbarulo F et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Minerva Endocrinol* 2007; 32(4):239-243.
- (68) Spadaccino AC, Basso D, Chiarelli S et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* 2008; 41(1):116-121.
- (69) Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010; 123(2):183-189.
- (70) Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006; 59(10):1008-1016.

- (71) Sategna GC, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001; 49(4):502-505.
- (72) Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117(2):297-303.
- (73) Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137(2):263-265.
- (74) Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyronpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(4):437-443.
- (75) Yanagawa T, Manglabruks A, Chang YB et al. Human histocompatibility leukocyte antigen-DQA1*0501 allele associated with genetic susceptibility to Graves' disease in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(6):1569-1574.
- (76) Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1):S10-S18.
- (77) Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partanen J, Maki M, Salmi J. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig Dis Sci* 1999; 44(7):1428-1433.
- (78) Larizza D, Calcaterra V, De GC et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001; 139(5):738-740.
- (79) Ouakaa-Kchaou A, Ennaifer R, Belhadj N et al. [Celiac disease associated with Budd-Chiari syndrome]. *Presse Med* 2008; 37(2 Pt 1):239-241.
- (80) Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263(11):1529-1532.

6. Artigo

Prevalence of Thyroid Related Abnormalities in Adults with Celiac Disease: A cross-sectional study

Tatiana Sudbrack^{1,2}, Bruno Pellini Corte², Paola Paganella Laporte², Luise Meurer³, Tania Weber Furlanetto^{1,2}

¹Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

³Serviço de Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author

Tatiana Sudbrack

Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcelos, 2350.

90035-903 Porto Alegre RS. Brazil.

Phone number: 55 51 33598000.

E-mail: tatianasudbrack@yahoo.com.br

Summary

Background: An increased prevalence of autoimmune disorders, including autoimmune thyroid diseases, has been reported in patients with celiac disease (CD).

Objective: The aim of this study was to identify the prevalence of thyroid-related abnormalities in adults with CD.

Methods: Thirty-nine patients with biopsy-proven CD answered a questionnaire. Thyroid-related abnormalities were evaluated by serum thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and anti-thyroperoxidase antibodies (anti-TPO) levels.

Results: Thirty-nine subjects, 36 females (92.3%) and 3 males (7.7%), with CD followed at the ambulatory care clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre were included in this study. Mean age was 50.8 ± 12.9 years. Regarding the modified Marsh score, 3 subjects were type 1; one was type 2; 13 were 3a; 8 were 3b, and 14 were 3c. Euthyroid function was observed in 29 (74.4%) subjects. Ten subjects (25.6%) had hypothyroidism: eight patients (20.5%) were already taking levothyroxine, and subclinical hypothyroidism was identified during the evaluation in two (5.1%) patients. There were no patients with hyperthyroidism. Mean serum FT4 levels were 1.15 ± 0.25 ng/dl. Median serum TSH levels were 2.39 (0.06-6.64) UI/ml. Serum anti-TPO levels were positive in six patients (15.4%): 1 with hypothyroidism; 1 with subclinical hypothyroidism, and 4 with normal thyroid function. No factors associated with thyroid-related abnormalities were identified. This was probably due to the small sample size.

Conclusions: In the present study, the prevalence of thyroid-related abnormalities was high, as observed in other studies. This could be due to the stage of CD of these patients. Nevertheless, the prospective study of thyroid function in CD patients is probably warranted.

Key Words: celiac disease, gluten, autoimmune thyroid disease, prevalence.

Resumo

Introdução: Um aumento da prevalência de doenças auto-imunes, incluindo doenças auto-imunes da tireóide, tem sido observado em pacientes com doença celíaca (DC).

Objetivos: O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência de alterações da tireóide em adultos com DC.

Métodos: Trinta e nove pacientes com diagnóstico comprovado de DC responderam a um questionário. Alterações relacionadas à tireóide foram detectadas através da dosagem do hormônio estimulador da tireóide (TSH), tiroxina livre (T4 livre) e anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO), no soro.

Resultados: Trinta e nove indivíduos com DC acompanhados no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 36 do sexo feminino (92,3%) e 3 do sexo masculino (7,7%), foram incluídos neste estudo. A idade média foi de $50,8 \pm 12,9$ anos. Quanto ao escore de Marsh modificado: 3 pacientes apresentavam tipo 1, um paciente tipo 2, 13 tipo 3a, 8 pacientes tipo 3b e 14 tipo 3c.

Vinte e nove (74,4%) pacientes eram eutireoideos. Dez indivíduos (25,6%) apresentaram hipotireoidismo: oito pacientes (20,5%) já usavam levotiroxina e dois pacientes (5,1%) com hipotireoidismo subclínico foram identificados durante a avaliação. Nenhum paciente apresentou hipertireoidismo. Os níveis médios séricos de T4L foram $1,15 \pm 0,25$ ng/dl. A mediana do TSH sérico foi 2,39 (0,06-6,64) UI/ml. Níveis séricos de anti-TPO foram positivos em seis pacientes (15,4%), um com hipotireoidismo, um com hipotireoidismo subclínico e quatro com função tireoidiana normal. Não foi identificado fator de associação à anormalidade relacionada à tireóide, provavelmente pelo tamanho pequeno da amostra estudada.

Conclusões: Neste estudo a prevalência de anormalidades tireoidianas foi alta, como observado em outros estudos. Isso pode se dever à gravidade da DC nesses indivíduos; mesmo assim, estudo prospectivo da função tireoidiana em pacientes com DC é provavelmente necessário.

Unitermos: doença celíaca, glúten, doenças autoimunes da tireóide, prevalência.

Introduction

Celiac disease (CD) is a small intestine disorder triggered by gluten proteins present in wheat, barley and rye (3). It is a worldwide disorder, more common in Western countries; in Europe and in the United States, the prevalence of this disease is 1% (1;7). Individuals with CD have an inherited genetic predisposition to develop the disease under appropriate environmental conditions (10). CD is considered a multi-organ condition, linked to a number of diseases, including autoimmune diseases (1-3).

Environmental factors, such as gluten intake during childhood, infectious agents and socioeconomic conditions, as well as the presence of HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 haplotypes or genetic variations in several non-HLA genes, contribute to the development of CD (3).

This disease may start at any age (35) and has a wide clinical spectrum, from malabsorption syndrome to extraintestinal manifestations, and it can be atypical or even asymptomatic (17). Serologic tests are useful for screening, and histological abnormalities confirm the diagnosis.

Its association with autoimmune disorders causes increased morbidity and mortality. The prevalence of CD is much higher in patients with autoimmune thyroid diseases, such as Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease (1). Moreover, it has been shown that 14 to 30% of adults with CD may have autoimmune thyroid disease (ATD) (4).

The recognition of the association of CD and ATD is important for disease management. Untreated autoimmune disease, such as ATD, can cause marked morbidity in patients with CD. Also, untreated CD can interfere in the course of other autoimmune diseases (5). For instance, when type 1 diabetes mellitus and CD coexist, the treatment of CD improves glucose control, reinforcing the need to follow a gluten-free diet (GFD) (5). In patients with Hashimoto's thyroiditis or Graves' disease, an inadequate treatment response should lead one to consider the presence of CD (5).

Few studies have been published demonstrating a significant risk of increased hyperthyroidism in CD (1). Antithyroid antibodies were observed in 10-15% of patients with CD, suggesting that subclinical forms of ATD may be even higher (6). Nevertheless, the significance of anti-thyroperoxidase (anti-TPO) positivity is still unclear when thyroid function tests are normal (6).

As the prevalence of CD and thyroid related abnormalities are associated with genetic and environmental factors, the aim of this study was to identify the prevalence of thyroid-related abnormalities in adult patients with CD followed at the ambulatory care clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in South Brazil.

Methods

A total of 1.276 duodenal biopsies were performed in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, from January 2007 to May 2009 (29 months). All results of pathological analysis were reviewed, and 165 biopsies were selected, all of them having some abnormality suggestive of CD, such as, increased intra-epithelial lymphocytes, villous hyperplasia, or atrophy. After that, the records of all these patients were reviewed. Fifty-six had the diagnosis of CD according to their physicians. Six patients refused to participate in this study for different reasons, most because they lived far from the hospital; one patient was deceased, and we were unable to contact 17 patients. We also included 7 patients who were obtained by convenience. The final sample was composed of 39 patients.

Trained physicians established the diagnosis of CD according to clinical findings, and/or positivity in serologic auto-antibodies, and histological criteria. The severity of CD was evaluated using Marsh scores. Adulthood was defined as age over 18 years.

Specimens of the intestinal mucosa were obtained by upper gastrointestinal endoscopy. The histological criteria was revised by two pathologists with expertise in

CD and classified according to Marsh classification modified by Oberhuber in types 1, 2, 3a, 3b and 3c (27;29).

Data concerning associated diseases were obtained from interviews and electronic medical records. All subjects were submitted to a standard interview. Demographic characteristics, clinical findings, compliance to a GFD, symptoms, and serologic data (thyroid function tests and anti-thyroperoxidase antibodies) were collected for each patient. Only diseases referred in the literature as CD-related were recorded: iron deficiency anemia, lactose intolerance, anemia due to acid folic deficiency, osteopenia and osteoporosis, type 1 diabetes mellitus, dermatitis herpetiformis, and IgA deficiency.

A blood sample was obtained from each subject. Blood was immediately centrifuged at 4000×g for 10 min, and serum was assayed. Serum anti-TPO (normal range: less than 34 IU/ml; intra- and inter-assay coefficient of variation, respectively, 6.3% and 9.5%), TSH (normal range: 0.27 to 4.2 IU/ml; intra- and inter-assay coefficient of variation, respectively, 3.0% and 7.2%), and free T4 (FT4) (normal range: 0.93 to 1.70 ng/dl; intra- and inter-assay coefficient of variation, respectively, 2.0% and 4.8%) levels were assessed by a chemiluminescent method using commercial kits (Roche Diagnostics, Mannheim, Indianapolis, USA).

Thyroid function was classified according to the American Thyroid Association (80). Overt hyperthyroidism was defined by a decrease in serum TSH levels and an increase in serum FT4 levels; subclinical hyperthyroidism was defined by decreased serum TSH levels and normal serum FT4 levels; overt hypothyroidism was defined by an increase in serum TSH levels and a decrease in serum FT4 levels; and subclinical hypothyroidism was defined by an increase in serum TSH levels with normal serum FT4 levels. A diagnosis of euthyroid autoimmune thyroid disease was made when anti-TPO was more than 34 UI/mL with normal thyroid function.

Statistical analysis was performed using SPSS 17.0. Variables with parametric distribution were presented as mean ± standard deviation (SD) or percentage (%), as

appropriate. Variables with non-parametric distribution were showed as median and interquartile range. Chi-square tests were used to evaluate associations between categorical variables. For the comparisons of continuous variables among groups, the Independent t-test was employed. For non-parametric analyses, the Mann-Whitney test was employed. Two-tailed p values < 0.05 were considered to be statistically significant.

All participants signed a written consent before entering the study, which was approved by the local ethics committee.

Results

Thirty-nine subjects with CD, 36 females (92.3%) and 3 males (7.7%), were included in this study. Mean age was 50.8 ± 12.9 years. Regarding the modified Marsh score, 3 subjects were type 1; one was type 2; 13 were 3a; 8 were 3b, and 14 were 3c.

Seventeen (43.6%) subjects were on a strict GFD, while 13 (33.3%) often and 5 (12.8%) eventually followed the prescribed diet. Four (10.2%) patients had never followed the diet.

Euthyroid function was observed in 29 (74.4%) subjects. Ten subjects (25.6%) had thyroid dysfunction. Subclinical hypothyroidism was detected in two (5.1%) and clinical hypothyroidism in eight (20.5%) patients. All subjects with clinical hypothyroidism were on levothyroxine. Hyperthyroidism was not observed. The demographic characteristics of subjects with CD without and with thyroid dysfunction are summarized in Tables 1 and 2. The comorbidities of patients with CD are shown in Table 3. The symptoms at diagnosis are shown in Table 4.

Six patients (15.4%) had positive anti-TPO antibodies: 1 with hypothyroidism, 1 with subclinical hypothyroidism, and 4 with normal thyroid function. The prevalence of thyroid-related abnormalities was 35.9% (14 subjects) in the group studied. Mean

serum FT4 levels were 1.15 ± 0.25 ng/dl; median TSH levels were 2.39 (0.06-6.64) IU/ml, and median anti-TPO levels were 8.1 (5.0-44.17) IU/ml.

Discussion

Although frequently underdiagnosed, CD is a prevalent disorder. Nowadays it is well known that the presence of comorbidities in subjects with CD, such as autoimmune thyroid related disorders, has paramount importance. This has motivated studies seeking more data about the prevalence of CD and its related comorbidities in different populations around the world. There are few studies about CD and the presence of ATD in Brazil. We found a prevalence of hypothyroidism and subclinical hypothyroidism of 25.6%, and of ATD of 35.9% in a south Brazilian sample of CD in a tertiary care center.

Thyroid diseases are the most common autoimmune diseases detected in CD (52). The risk of thyroid disease in CD patients has been estimated to be almost 3 times higher than that of the general population (52). In our study, subclinical hypothyroidism was detected in 5.1% of patients; clinical hypothyroidism in 20.5%, and AIT with euthyroidism in 16.7%. The prevalence of thyroid-related abnormalities was 35.9%. We found a prevalence of positivity for anti-TPO of 15.4%. These results are in line with the literature. In a study conducted in Finland, the frequencies of positivity for anti-TPO antibodies were 11.4 in subjects with CD and 5.1% in matched controls (6). As a result, Leeds et al. recommended routine yearly thyroid function tests (52). An important fact is that a GFD promotes better absorption of levothyroxine, improving the clinical control of hypothyroidism (52). On the other hand, Sategna et al. demonstrated that a long-term exposure to gluten in patients with CD did not increase the prevalence of autoimmune diseases (47). Moreover, a GFD does not prevent the development of autoimmune diseases (12). In another study involving patients diagnosed with late CD,

the length of gluten exposure in adult CD did not correlate with the risk of autoimmune disease, and gluten withdrawal did not protect patients from autoimmune disease (7).

The present study has some limitations: the prevalence of thyroid abnormalities in CD patients was not compared to that in healthy subjects matched for age and sex, and all subjects were assessed in a tertiary care referral center. Thus, the sample studied may not be representative of the whole spectrum of CD. Finally, our sample was small; a type II error in non-significant results cannot be completely excluded.

In summary, our study suggests that thyroid-related disorders are highly prevalent in this population.

Conclusions

In conclusion, our study reproduced previous findings in subjects with CD. Patients with CD have a high prevalence of thyroid-related abnormalities. Therefore, thyroid function should be examined periodically in subjects with CD.

Reference List

- (1) Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(4):204-213.
- (2) Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr* 2009; 155(1):51-5, 55.
- (3) Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10):3915-3921.
- (4) Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137(6):1912-1933.
- (5) Selimoglu MA, Karabiber H. Celiac disease: prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(1):4-8.
- (6) Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(2):116-122.

- (7) Silva TS, Furlanetto TW. [Diagnosis of celiac disease in adults.]. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(1):122-126.
- (8) Ansaldi N, Palmas T, Corrias A et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37(1):63-66.
- (9) Caglar E, Ugurlu S, Ozenoglu A, Can G, Kadioglu P, Dobrucali A. Autoantibody frequency in celiac disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(12):1195-1200.
- (10) Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46(12):2631-2635.
- (11) Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10):1185-1194.
- (12) Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102(1):330-354.
- (13) Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263(11):1529-1532.
- (14) Kotze LM. Celiac disease in Brazilian patients: associations, complications and causes of death. Forty years of clinical experience. *Arq Gastroenterol* 2009; 46(4):261-269.
- (15) Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3):751-757.
- (16) Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007; 5(3):184-192.

Table 1. Characteristics of patients with thyroid dysfunction (hypothyroidism and subclinical hypothyroidism)

Characteristics	Celiac disease with thyroid dysfunction (n=10)	Celiac disease without thyroid dysfunction (n=29)	p value
Female sex ^a	10 (100)	26 (89.7)	0.29
Patients on a GFD ^a	3 (30)	14 (48.3)	0.31
Family history of CD ^a	1 (10)	3 (10.3)	0.97
Family history of TD ^a	5 (50)	12 (41.4)	0.63
Smoking ^a	1 (10)	2 (6.9)	0.75
Pregnancies ^a	2 (20)	5 (19.2)	0.67
Age in years ^b	53.3 ± 14.5	49.93 ± 12.57	0.48
Length of CD in years ^b	5.00 (2.75 - 11.50)	5.00 (2.00 - 9.00)	0.68
Age at diagnosis of CD in years ^b	45.90 ± 17.92	44.48 ± 12.10	0.78
BMI ^b	23.58 ± 2.96	24.81 ± 3.82	0.36
Length of GFD in years ^c	4.00 (2.00 - 11.50)	5.00 (2 - 9)	0.91
Length of TD treatment in years ^c	4.00 (0.75 - 8.50)	-	-
TSH (mU/L)	4.43 (2.68 - 5.29)	2.21 (1.74 - 2.71)	0.009
Anti-TPO positive ^c	8.25 (5 - 46.12)	7.80 (5 - 13.5)	0.53
FT4 (ng/dL) ^b	1.14 (0.28)	1.16 (0.24)	0.89

Thyroid dysfunction (TD): hypothyroidism and subclinical hypothyroidism.

All patients with hypothyroidism were taking levothyroxine.

Abbreviations: GFD (gluten-free diet); CD (celiac disease); TD (thyroid dysfunction); BMI (body mass index); TSH (thyroid-stimulating hormone); anti-TPO (anti-thyropoxidase); FT4 (free thyroxine).

Data are shown as number (n) and percent (%), mean standard deviation, median (P25/P75).

^a Chi-square test.

^b Unpaired t-test..

^c Mann-Whitney test.

Table 2. Characteristics of patients with thyroid dysfunction (hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and euthyroid autoimmune thyroid disease)

Characteristics	Group		p value
	Celiac disease with thyroid dysfunction (14)	Celiac disease without thyroid dysfunction (25)	
Female sex – n (%) ^a	14 (100)	22 (88)	0.25
Patients on a GFD – n (%) ^a	5 (35.7)	12 (48)	0.34
Family history of CD – n (%) ^a	1 (7.1)	3 (1.2)	0.54
Family history of TD – n (%) ^a	7 (50)	10 (40)	0.39
Smoking – n (%) ^a	1 (7.1)	2 (8)	0.71
Pregnancies – n (%) ^a	2 (0-8)	2.5 (0-5)	0.51
Age in years ^b	52.71 ± 15.10	49.72 ± 11.67	0.49
Length of CD in years ^b	5.00 (2.00 – 9.00)	6.00 (2.00 – 9.00)	0.73
Age at diagnosis of CD in years ^b	46.35 ± 18.31	44.00 ± 10.41	0.66
BMI ^b	23.93 ± 2.63	24.81 ± 4.09	0.47
Length of GFD in years ^c	4.00 (1.75 – 9.00)	5.00 (2.00 – 9.00)	0.63
Length of TD treatment in years ^c	3.00 (0.00 – 8.00)	-	-
TSH ^c	4.02 (2.14 - 5.12)	2.21 (1.56 - 2.69)	0.009
Anti-TPO positive ^c	24.20 (6.12 - 108.02)	7.13 (5 - 9.65)	0.013
FT4 ^b	1.22 ± 0.33	1.12 ± 0.21	0.27

Thyroid dysfunction (TD): euthyroid AITD, hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. All patients with hypothyroidism were taking levothyroxine.

Abbreviations: autoimmune thyroid disease (AITD); GFD (gluten-free diet); CD (celiac disease); TD (thyroid dysfunction); BMI (body mass index); TSH (thyroid-stimulating hormone); anti-TPO (anti-thyropoxidase); FT4 (free thyroxine).

Data are shown as number (n) and percent (%), mean standard deviation, median (P25/P75).

^a Chi-square test.

^b Unpaired t-test.

^c Mann-Whitney test.

Table 3. Frequency of comorbid problems in patients with celiac disease (n=39)

Additional diseases	Number of patients	%
Anxiety symptoms	22	56.4
Iron deficiency anemia	20	51.3
Osteopenia or osteoporosis	19	48.7
Depression symptoms	15	38.5
Lactose intolerance	10	25.6
Hepatic dysfunction*	6	15.4
Anemia due to folic acid deficiency	5	12.8
Hepatitis C	5	12.8
Cancer	4	10.3
Alopecia	4	10.3
Dermatitis herpetiformis	3	7.7
Type 1 diabetes mellitus	2	5.1
IgA deficiency	1	2.6

*Chronic liver disease of unknown etiology was determined in one patient. An increased level of transaminases of unknown origin was later determined in five patients.

Table 4. Signs and symptoms of patients with celiac disease at diagnosis (n=39)

Complaint	Number of patients	(%)
Diarrhea	32	82.1
Abdominal pain	29	74.4
Weight loss	24	61.5
Anorexia	20	51.3
Oral aphthous ulcer	12	30.8

7. Considerações gerais

Este estudo reproduz achados prévios da literatura, com alta prevalência de anormalidades tireoidianas em pacientes com DC. Estes achados podem estar relacionados à gravidade da lesão intestinal nesta amostra. Provavelmente seja necessário avaliar periodicamente a função tireoidiana nestes pacientes.

Foi descrita, pela primeira vez, a prevalência de anormalidades relacionadas à tireóide em um hospital terciário do Rio Grande do Sul – Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

8. Anexos

8.1 Questionários aplicados aos pacientes

8.2 Termo de consentimento aplicado

8.3 Histologia da Doença Celíaca

8.1 Questionários aplicados aos pacientes

Prevalência de Doenças Auto-Imunes da Tireóide em Adultos com Doença Celíaca

Número do cadastro:

Nome:

Data de Nascimento:

Idade:

Escolaridade:

1 grau completo

2 grau completo

3 grau completo

outro

Sexo

feminino

masculino

Prontuário:

Equipe médica HCPA:

Endereço:

Rua

Bairro

Cidade

CEP

Telefone para contato:

Data do Diagnóstico de DC:

Tratamento da DC – recebeu orientação dietética?

sim

não

Segue orientação dietética:

Sim - rigorosamente

Frequentemente

Eventualmente

Não

Data do início do tratamento da DC:

Doença da tireóide

sim

hipotireoidismo

hipertireoidismo

outras

não

Em tratamento para doenças da tireóide

sim

não

Droga:

Dose:

Comorbidades

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Intolerância a lactose | <input type="checkbox"/> Neoplasias |
| <input type="checkbox"/> Anemia por deficiência de ferro | <input type="checkbox"/> Dermatite herpetiforme |
| <input type="checkbox"/> Anemia por deficiência de ácido fólico | <input type="checkbox"/> Deficiência de IgA |
| <input type="checkbox"/> Deficiência de cálcio/ vitamina D | <input type="checkbox"/> Ansiedade |
| <input type="checkbox"/> Osteoporose | <input type="checkbox"/> Depressão |
| <input type="checkbox"/> Osteopenia | <input type="checkbox"/> Síndrome de Sjogren/ AR (ou doenças do tecido conjuntivo) |
| <input type="checkbox"/> DM1 | <input type="checkbox"/> Hepatite C |
| <input type="checkbox"/> Doença hepática | <input type="checkbox"/> Alopecia |
| <input type="checkbox"/> Doenças genéticas | <input type="checkbox"/> Outras: |
| <input type="checkbox"/> Desordens reprodutivas | _____ |
| | _____ |

Medicações em uso:-

Sintomas de doenças do TGI

Prévios ao diagnóstico

- Anorexia
 Perda de peso
_____Kg em_____ (tempo)
Dieta hipocalórica
 sim não
Qual_____
- Diarréia
 Estomatite aftosa recorrente
 Dor abdominal recorrente

Atualmente

- Anorexia
 Perda de peso
_____Kg em_____ (tempo)
Dieta hipocalórica
 sim não
Qual_____
- Diarréia
 Estomatite aftosa recorrente
 Dor abdominal recorrente

Tabagismo

- sim

não

História de gestação

- gestações
- partos
- abortos espontâneos
- abortos provocados

Uso de anticoncepcional oral

- sim
- não

Recordatório alimentar (descrever dieta do dia anterior):

História de doenças auto-imunes (familiar) – grau de parentesco

- Doença celíaca
- Doenças da tireóide
- Outras:

Exame físico

Peso:

Altura:

Altura dos pais

Pai _____

Mãe _____

Resultado de exames prévios

Anticorpos

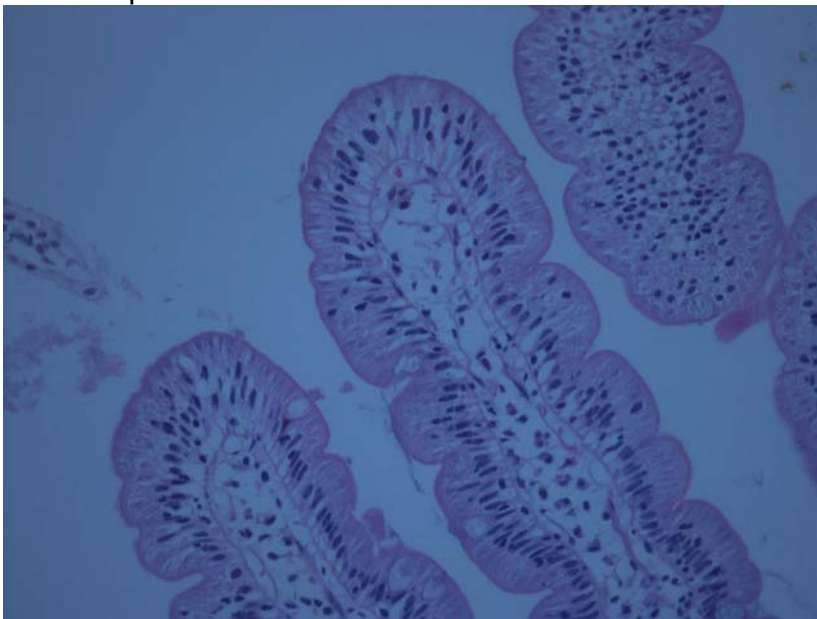
- Anti tTG IgA _____
- Anti endomísio IgA _____
- Anti gliadina _____

Biópsia de D2

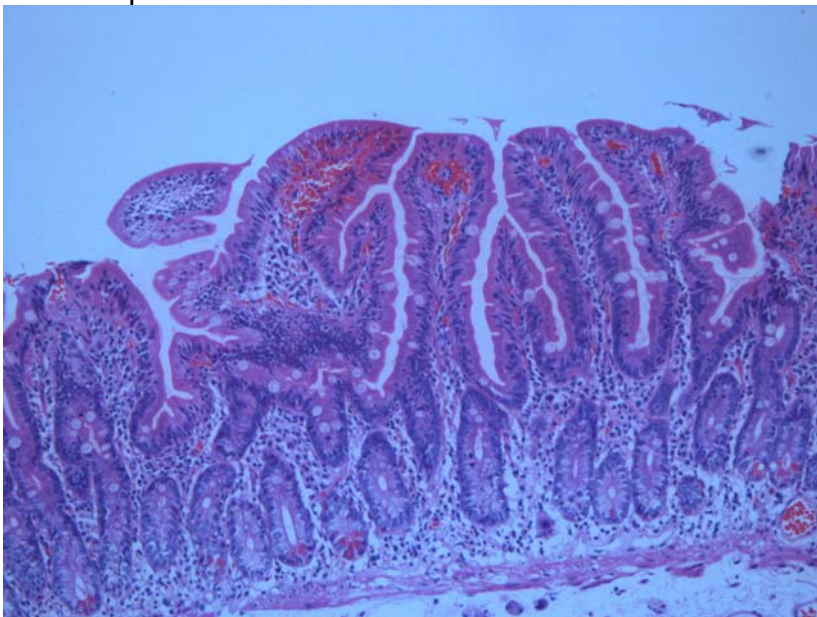
- Realizada
- Marsh 0 I II III IV
- Não realizada
- Data da biópsia
- AP biópsia

8.3 Histologia da Doença Celíaca

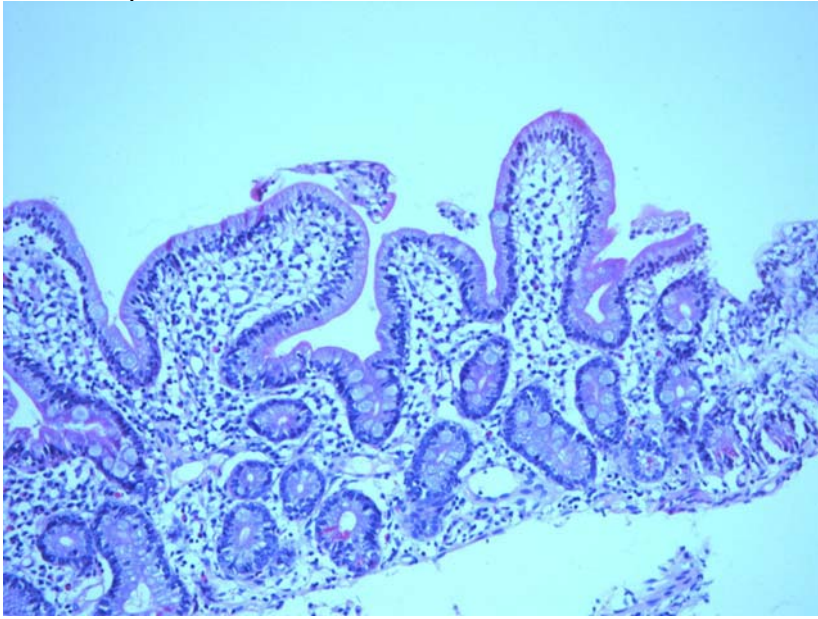
Marsh Tipo 1



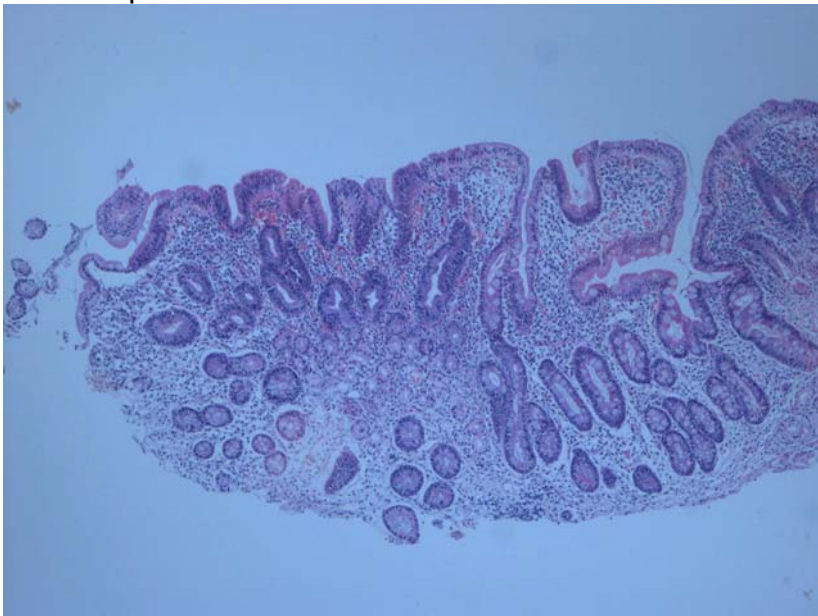
Marsh Tipo 2



Marsh Tipo 3A



Marsh Tipo 3B



Marsh Tipo 3C

