



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Doença Celíaca - Incidência na população pediátrica e comparação da apresentação nas populações pediátrica e de adultos do Hospital de Braga

Ana Daniela Matos de Araújo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Henedina Antunes
Coorientador: Prof. Doutor Carlos Manuel Casteleiro Alves

Covilhã, março de 2018

Agradecimentos

Chegar aqui não foi fácil, nada do que realmente vale a pena geralmente é.

Mas a verdade é que o caminho se tornou um pouco menos solitário e árduo com a ajuda de algumas pessoas, a quem estarei eternamente grata.

À Doutora Raquel Gonçalves, Diretora do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Braga, e à Doutora Almerinda Barroso, Diretora do Serviço de Pediatria do mesmo Hospital, obrigada por terem abraçado este projeto e me terem recebido nos seus respetivos serviços.

À Doutora Isabel Estrada, Diretora do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Braga, por ter acedido ao meu pedido e amavelmente me ter disponibilizado todos os dados de que necessitava.

À minha família e ao André por serem o meu suporte em tudo o que faço e nunca me deixarem desanimar.

E à pessoa que, sem imaginar, se tornou a razão pela qual eu decidi que um dia iria ser médica, a razão pela qual estou aqui hoje. Um enorme obrigado do fundo do coração à minha orientadora Professora Doutora Henedina Antunes, pelo seu seu apoio incansável, por nunca me deixar desanimar e por ser o modelo da pessoa e profissional que eu um dia espero vir a ser. Nunca haverá palavras suficientes para lhe agradecer tudo o que fez por mim e tudo o que me ensinou.

Resumo

Objetivos: Estudos recentes sugerem que o paradigma de apresentação da Doença Celíaca tem sofrido alterações, com uma maior prevalência de sintomas atípicos, razão pela qual as mais recentes Guidelines da ESPGHAN sugerem a passagem de uma classificação em doença clássica ou atípica para uma baseada em sintomas gastrointestinais e/ou extra-intestinais. O presente estudo pretende determinar a incidência de Doença Celíaca e avaliar a existência de diferenças na sua apresentação clínica nas populações pediátrica e de adultos de um Hospital terciário em Portugal.

Métodos: com base na identificação dos doentes incluídos numa base de dados pediátrica pré-existente e através dos resultados de anticorpos positivos para doença celíaca realizados neste hospital, foram analisados os processos electrónicos e em papel dos pacientes diagnosticados entre Janeiro de 1986 e Julho de 2017. Foram recolhidos dados respeitantes à idade de diagnóstico e ao tipo de sintomas à apresentação (gastro-intestinais e/ou extra-intestinais) e atribuída uma classificação em clássica, atípica, latente ou silenciosa. As variáveis tipo de sintomas e classificação atribuída foram comparadas consoante a idade de diagnóstico, utilizando o teste do Qui Quadrado.

Resultados: Das 145 crianças e 37 adultos diagnosticados, o sexo feminino representou 61,4% e 80,5% das amostras, respetivamente. No que respeita ao tipo de sintomas, 76,4% dos sujeitos pediátricos reportaram uma combinação de sintomas gastro-intestinais e extra-intestinais, com apenas 38,9% dos adultos a referirem ambos os tipos de sintomas. Cumpriram os critérios para Doença Celíaca clássica, 62,1% dos doentes da amostra pediátrica e 62,9% da amostra de adultos. A classificação da Doença Celíaca atribuída parece ser independente da idade em que o diagnóstico ocorreu ($p= 0.172$) mas o tipo de sintomas apresentados parecem ser dependentes dessa idade ($p<0,001$). A incidência de Doença Celíaca foi calculada em 1:255 em indivíduos com idade $<$ a 18 anos e 1:3774 em indivíduos com \geq 18 anos.

Conclusões: Comparando a incidência obtida nesta população pediátrica com a prevalência encontrada por Antunes et al. (1:134), podemos concluir que por cada criança diagnosticada existe ainda outra por diagnosticar. A classificação da Doença Celíaca em clássica e atípica não parece ser a mais adequada, uma vez que pode conduzir a uma perda crítica de informação possivelmente importante para o refinamento do diagnóstico diferencial perante manifestações extra-intestinais.

Palavras-chave

Incidência de Doença Celíaca; Clássica; Atípica; sintomas gastro-intestinais; sintomas extra-intestinais.

Abstract

Objectives and study: The clinical presentation of Coeliac Disease (CD) has showed greater frequency of ‘atypical’ symptoms, especially in adults. Recent ESPGHAN Guidelines recommend a change in the way we categorize patients, from a classification based on the classical/atypical pattern to one based on the type of symptoms presented - gastrointestinal/extra intestinal. The aims of this study were to determinate the incidence of CD in the paediatric and adults’ populations and to evaluate the existence of differences in the clinical presentation based on the age of diagnosis in a tertiary hospital in Portugal.

Methods: Were analysed the electronic and paper medical records of patients diagnosed with CD in the Gastroenterology Department and Paediatrics’ Gastroenterology Unit in a tertiary hospital between January 1986 and July 2017, using a previous existing data base and positive antibodies results. The data - symptoms at presentation (extra-intestinal versus gastrointestinal) and CD classification (classical, atypical, silent or latent) were separated according to the age of diagnosis (before the age of 18 and with 18 years old or more) and analysed. The Montreal Chi-Square Test was used to compare the results.

Results: Of the 145 paediatric and 37 adults’ patients diagnosed, 61.4% and 80.5%, respectively, were females. Regarding the type of symptoms at presentation, 76.4% of the paediatrics patients reported both gastrointestinal and extra-intestinal symptoms, with only 38.9% of the adults’ patients referring both types of symptoms. Fulfilled the criteria for classical CD 62.1% of the paediatric subjects and 62.9% of the adults.

The analyse of the independence of the variables in study showed that the CD classification was independent from the age of diagnosis ($p= 0.172$) but the type of symptoms at presentation was not ($p<0.001$), reinforcing the need to address the differences between patients based on the symptoms presented and not on one category assigned. The CD incidence calculated was 1:255 in the patients with < 18 years old and 1:3774 in patients with ≥ 18 years.

Conclusions: Comparing the incidence found in the paediatrics population with the previous prevalence obtained by Antunes et al. (1:134), we can conclude that for every child diagnosed with CD there is another without proper diagnosis. The CD classification as classical or atypical doesn’t seem to be the most accurate to stablish clinical patterns, as it appears to conduct to a loss of critical information that may present as important for future refinement of differential diagnosis.

Keywords

Coeliac Disease Incidence; Classical CD; Atypical CD; Gastro-intestinal symptoms; Extra-intestinal symptoms.

Índice

1. Introdução	9
2. Materiais e Métodos	11
2.1 Tamanho da Amostra	11
2.2 Análise Estatística	12
3. Resultados	13
3.1 Amostra Pediátrica	13
3.2 Amostra de Adultos	17
3.3 Análise das Variáveis	18
4. Discussão	19
5. Conclusões	21
6. Referências Bibliográficas	22

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Ano de Diagnóstico (Amostras Pediátrica e de Adultos)	13
---	----

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Sintomas à Apresentação	14
Tabela 2 - Resultados de Biópsias do Intestino Delgado	15
Tabela 3 - Padrão de Apresentação Clínica	16

Lista de Acrónimos

DC	Doença Celíaca
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EMA	Anticorpos Anti-endomísio
TG2	Anticorpos Anti-Transglutaminase
DGP	Anticorpos contra as formas desaminadas de peptidos gliadina

1. Introdução

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia mediada por anticorpos, despoletada e perpetuada pela ingestão de alimentos contendo glúten (trigo, cevada e centeio) em indivíduos geneticamente predispostos (a negatividade para os haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 torna o diagnóstico de DC altamente improvável). (1,2)

São considerados grupos de risco para DC os indivíduos com Síndromes de Down ou Turner, Deficiência de IgA, Dermatite Hepertiforme e Diabetes Mellitus tipo 1. (1,3)

No que respeita ao diagnóstico, o algoritmo da European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)(1) sugere que no caso de pacientes com sinais e sintomas sugestivos de DC deve ser realizada a titulação dos anticorpos anti-transglutaminase e o doseamento da IgA plasmática total, seguidos de uma Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e biópsia caso estes anticorpos sejam positivos mas inferiores a 10 vezes o limiar de normalidade estabelecido pelo laboratório. No caso de o valor destes anticorpos ser superior a 10 vezes o limite mínimo, a biópsia duodenal pode não ser necessária. No caso de pacientes sem sinais ou sintomas mas pertencentes a um grupo de risco para DC, a EDA associada a biópsia é sempre necessária.

As alterações histológicas passíveis de serem encontradas nestes pacientes podem ser agrupadas em estadios definidos por Marsh que representam a fase pré-infiltrativa (tipo 0), infiltrativa (tipo 1), infiltrativa-hiperplásica (tipo 2) e atrófica-hipoplásica (tipo 3). (4) No sistema de Marsh-Oberhuber, o tipo 0, caracterizado por uma contagem de linfócitos intra-epiteliais inferior a 40 por cada 100 células epiteliais e criptas e vilosidades intestinais sem alterações, diz respeito a uma mucosa do intestino delgado normal. O tipo I é caracterizado por um contagem de linfócitos superior a 40 e criptas e vilosidades normais e o tipo II por uma contagem semelhante de linfócitos associada a hipertrofia das criptas. O tipo III, além destas alterações, encontra-se ainda associado a atrofia das vilosidades, sendo sub-categorizado em tipo IIIa, associado a atrofia ligeira, IIIb com marcada atrofia e IIIc com atrofia completa. (5)

Historicamente, a DC é caracteristicamente classificada como clássica, associada a sintomas de má absorção, como diarreia, esteatorreia, perda de peso ou edemas, atípica, descrevendo pacientes sem evidência de um síndrome mal-absortivo mas com manifestações metabólicas, alterações neurológicas, doenças do foro reprodutivo, doenças cutâneas/orais ou alterações musculo-esqueláticas, silenciosa, em pacientes sem manifestações clínicas mas com critérios histológicos e serológicos de DC, e latente, em indivíduos com antecedentes de enteropatia dependente do glúten e com HLA compatível mas sem enteropatia no momento (6). As mais recentes Guidelines da ESPGHAN (1) referem que esta classificação da apresentação da DC não é atualmente a mais apropriada, uma vez que os sintomas atípicos se têm tornado mais comuns do que os considerados clássicos, sugerindo uma nova nomenclatura com dicotomização em sintomas gastrointestinais e/ou extra-intestinais. Estudos sugerem que o paradigma de apresentação clínica da DC está a alterar-se, especialmente entre os pacientes

adultos, com poucos pacientes a reportarem sintomas gastrointestinais e um aumento das apresentações clínicas atípicas com sintomas extra-intestinais.(7-9,10)

O diagnóstico de DC pode ocorrer em qualquer idade. De acordo com as guidelines publicadas pela British Society of Gastroenterology em 2014 (3), apesar de a DC ser mais frequentemente diagnosticada em mulheres, estudos recentes mostram que esta diferença tende a desaparecer com o aumento da idade em que este ocorre.

O presente estudo pretende avaliar a existência de diferenças na apresentação clínica da DC entre as populações pediátrica e de adultos de um hospital terciário em Portugal e determinar a incidência de DC nesta região.

2. Materiais e Métodos

Após obtenção de aprovação pela Comissão de Ética do Hospital e com o propósito de conduzir um estudo retrospectivo, foram solicitados ao Laboratório de Análises Clínicas os resultados da titulação dos anticorpos anti-endomísio (EMA), anti-transglutaminase (TG2) e contra as formas desaminadas de peptídeos gliadina (DGP) desde Janeiro de 2005 e Julho de 2017. Os processos eletrónicos e em papel de todos os pacientes com pelo menos um dos anticorpos positivo foram revistos para o diagnóstico de DC. Os dados com relevância foram obtidos dos processos de cada paciente diagnosticado por um Gastroenterologista ou por um Gastroenterologista Pediátrico no referido hospital.

As principais variáveis em estudo foram a idade de início dos sintomas, o sexo e o tipo de sintomas à apresentação (gastro-intestinais e extra-intestinais). Com base na apresentação clínica foi atribuída a todos os doentes uma classificação da DC baseada nos critérios estabelecidos pelas Guidelines de 2012 da ESPGHAN: clássica, atípica, silenciosa ou latente. Todos os dados foram incluídos numa base de dados, dividida em duas amostras: pediátrica (pacientes diagnosticados com menos de 18 anos) e adultos (pacientes diagnosticados com 18 anos ou mais).

2.1 Tamanho da Amostra

Os dados foram recolhidos de 186 registos médicos, respeitantes a 145 sujeitos pediátricos e 41 adultos.

Dos 41 registos médicos de adultos analisados, 5 foram excluídos deste estudo por não cumprirem os critérios da British Society of Gastroenterology (3) para o diagnóstico de DC: 2 dos doentes tinham contagem elevada de anticorpos anti-DGP e um resultado histológico de atrofia vilositária sem hiperplasia das criptas ou aumento do número de linfócitos intra-epiteliais, que regrediu após 2 anos de dieta sem glúten, e um resultado genético negativo para os haplótipos HLA-DQ2 e DQ8; um dos doentes tinha títulos normais de todos os anticorpos IgA associado a uma deficiência da IgA total, biópsia histológica com hiperplasia nodular linfóide e sintomas clássicos que regrediram com uma dieta sem glúten mas que nunca realizou tipagem de HLA; um dos doentes com anemia ferropénica, elevados títulos de todos os anticorpos (EMA, GDP e TG2) que não regrediram com dieta sem glúten e 3 resultados histológicos negativos, sem nunca ter realizado tipagem de HLA; e um doente com sintomas extra-intestinais, elevados títulos de anticorpos anti-EMA, biópsia histológica normal e que nunca realizou HLA.

Todos os 145 doentes pediátricos cumpriam os critérios revistos da ESPGHAN (2012) para o diagnóstico de DC. Contudo, e devido ao facto de 5 destes doentes terem sido diagnosticados antes de 1990 e existir pouca informação disponível nos seus registos médicos, a informação sobre a apresentação clínica e os resultados dos testes serológicos e histológicos incluída neste estudo diz respeito apenas a 140 pacientes.

2.2 Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando a versão 24 do IBM SPSS e as variáveis em estudo - tipo de sintomas à apresentação, classificação de DC e idade ao diagnóstico - foram correlacionadas utilizando o Teste do Qui-quadrado, variante de Monte Carlo, para amostras independentes.

Em ambas as amostras (pediátrica e de adultos), os dados foram ainda analisados de acordo com o género, serologias, testes genéticos e resultados de biópsias duodenais.

De acordo com o Instituto Nacional de Estatística, residiam em Braga, entre 2001 e 2011, aproximadamente 172 843 habitantes (tendo em consideração os últimos 2 censos populacionais). Respeitando a divisão desta população em grupos etários, neste período residiam em Braga aproximadamente 30 200 indivíduos com idades entre os 0 e os 14 anos e 6768 indivíduos entre os 15 e os 17 anos, perfazendo uma população pediátrica de aproximadamente 36 968 indivíduos. Com idades entre os 18 e os 24 anos residiam 17 602 indivíduos, 97 444 indivíduos entre os 25 e os 64 anos e 20 829 indivíduos com mais de 65 anos, perfazendo uma população de adultos com uma média de 135 875 residentes. Tendo em consideração os dados apresentados, a incidência de DC foi calculada para ambas as amostras.

3. Resultados

3.1 Amostra Pediátrica

O *Gráfico 1* diz respeito à distribuição por ano de diagnóstico. Entre Janeiro de 1986 e Julho de 2017 foram diagnosticados na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica 145 indivíduos, 61.4% dos quais do sexo feminino. A mediana da idade de diagnóstico foi de 3.25 anos (39 meses), com uma idade mínima de 7 meses e máxima de 17 anos.

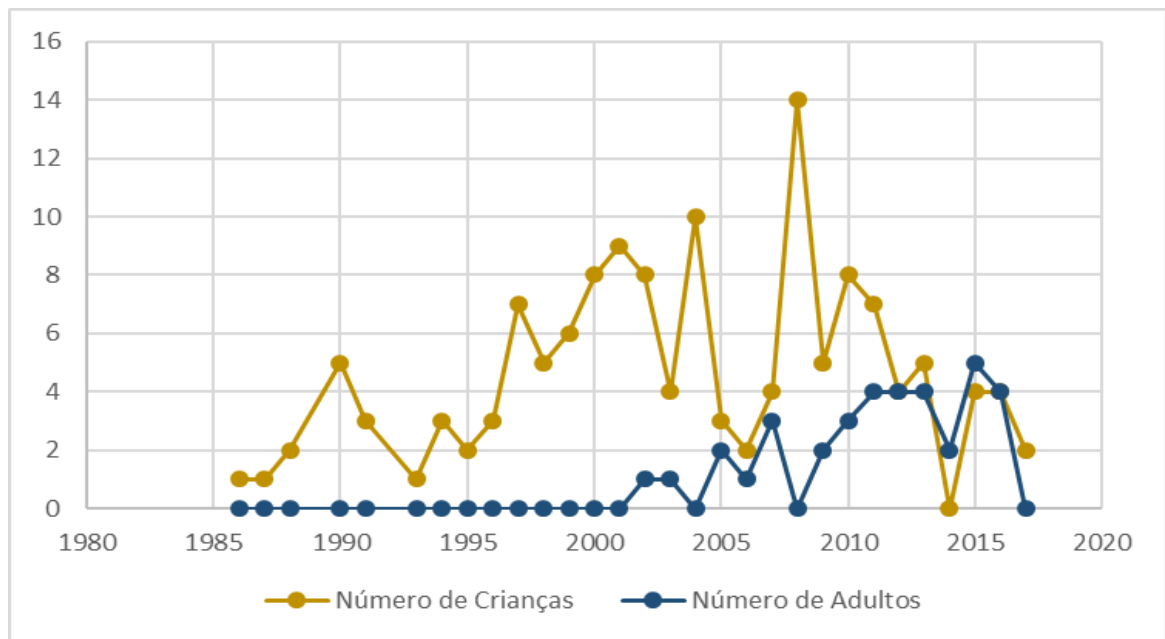


Gráfico 1 - Ano de Diagnóstico (Amostras Pediátrica e de Adultos)

Dos 140 indivíduos com dados suficientes nos respectivos processos clínicos e no que respeita aos grupos de risco, 2 tinham Síndrome de Down, 5 Diabetes Mellitus tipo 1 e 3 Deficiência Seletiva de IgA. No que respeita a doenças concomitantes, 1 dos indivíduos sofria de Arterite Idiopática Juvenil, 1 de Púrpura Trombocitopénica Idiopática, 3 de hipotireoidismo, 2 de esofagite eosinofílica e 5 de tiroidite auto-imune.

A percentagem de pacientes que reportaram cada sintoma relacionado com a apresentação de DC encontra-se discriminada na *Tabela 1*.

Tabela 1 - Sintomas à Apresentação

	AMOSTRA PEDIÁTRICA		AMOSTRA DE ADULTOS	
	Número de pacientes	Porcentagem (%)	Número de pacientes	Porcentagem (%)
Dor Abdominal	35	25.0	16	44.4
Diarreia	75	56.3	22	61.1
Obstipação	17	12.1	3	8.3
Perda de peso	83	59.3	14	38.9
Distensão Abdominal	94	67.1	10	27.8
Irritabilidade	51	36.4	1	2.8
Depressão	17	12.1	3	8.3
Edema	5	3.6	2	5.6
Perda de massa muscular	22	15.7	3	8.3
Vómitos	37	26.4	5	13.9
Anorexia	27	19.3	5	13.9
Astenia	0	0.0	7	19.4
Azia	0	0.0	2	5.6
Dispepsia	0	0.0	4	11.1
Retorragias	1	0.7	1	3.2
Alterações Oraís	5	3.6	4	11.1
Flatulência	0	0.0	6	16.7
Desidratação	12	8.6	1	2.8
Cruzamento de Percentis	76	54.3	--	--

Em relação ao tipo de sintomas à apresentação, 12.1% dos indivíduos reportaram apenas sintomas gastrointestinais, 8.6% apenas sintomas extra-intestinais e 76.4% ambos os tipos de sintomas (gastro-intestinais e extra-intestinais).

No que respeita às alterações bioquímicas, 30.7% (43) dos indivíduos apresentaram-se com anemia, 25.0% com baixos níveis de ferritina, 22.9% com elevação das transaminases, 5.7% com redução dos níveis de albumina, 5.7% com baixos níveis de potássio e sódio e 3.6% com tempo de protrombina prolongado. Dois dos pacientes (1.5%) revelavam sinais de osteoporose à densitometria.

Em relação ao rastreio familiar, todos os progenitores e irmãos dos indivíduos pediátricos diagnosticados realizaram tipagem de HLA. Contudo e devido à política interna do hospital em questão, este rastreio não foi realizado internamente, pelo que apenas os resultados positivos foram incluídos nos registos médicos: apenas 2 progenitores do sexo masculino e 9 do sexo feminino tinham resultados positivos. Respeitante aos resultados das biópsias intestinais, a 1 dos indivíduos foi atribuída uma classificação Marsh tipo 1 mas este

apresentou-se com uma crise celíaca (com hipoalbuminemia, hipocaliemia e tempo de protrombina prolongado que reverteu com a administração de vitamina K), 15.0% tinham uma classificação Marsh tipo IIIa, 28.6 % Marsh tipo IIIb e 40.0% Marsh tipo IIIc. Vinte e um indivíduos tinham um resultado de biópsia compatível com DC mas sem uma classificação de Marsh atribuída (*Tabela 2*).

Tabela 2 - Resultados de Biópsias do Intestino Delgado

	AMOSTRA PEDIÁTRICA		AMOSTRA DE ADULTOS	
	Número de sujeitos	Percentagem (%)	Número de sujeitos	Percentagem (%)
Marsh Tipo I	1	0.7	0	0.0
Marsh Tipo IIIa	21	15.0	1	2.8
Marsh Tipo IIIb	40	28.6	4	11.1
Marsh type IIIc	56	40.0	0	0
Consistente com DC mas sem uma classificação de Marsh atribuída	21	15.7	24	66.7
Duodenite não específica sem critérios suficientes para excluir DC	0	0.0	4	11.1
Atrofia Plana sem critérios suficientes para excluir DC	0	0.0	2	5.6
Normal*	0	0.0	1	2.9

No que respeita à tipagem de HLA, todos os pacientes incluídos neste estudo tiveram um resultado positivo para HLA-DQ2 ou DQ8.

De acordo com os critérios de 2012 estabelecidos pelas guidelines da ESPGHAN e a definição de Oslo (4) dos sintomas de DC, 62.1% dos indivíduos preenchiam os critérios para DC clássica, 35.0% para DC atípica e 2.9% para DC silenciosa (*Tabela 3*). Dos 4 indivíduos com DC silenciosa, todos estavam assintomáticos ao diagnóstico: um tinha Síndrome de Down, títulos elevados de anticorpos anti-TG2 e biópsia com Marsh tipo IIIa; um com diabetes mellitus tipo I, títulos elevados de anticorpos EMA e TG2, um resultado positivo para HLA DQ2 e uma biópsia com Marsh tipo IIIb atribuídos; um com títulos elevados de anticorpos anti-EMA e AGA e uma biópsia positiva sem classificação de Marsh atribuída que foi identificado num rastreio familiar; e outro, com hipotireoidismo, encaminhado à consulta por um endocrinologista por resultados positivos de anticorpos EMA, TG2 e AGA, com uma classificação de Marsh tipo IIIb atribuída na biópsia.

Tabela 3 - Padrão de Apresentação Clínica

	AMOSTRA PEDIÁTRICA		AMOSTRA DE ADULTOS	
	Número de sujeitos	Percentagem (%)	Número de sujeitos	Percentagem (%)
DC clássica	87	62.1	23	63.9
DC atípica	49	35.0	12	33.3
DC silenciosa	4	2.9	0	0.0
DC latente	0	0.0	1	2.8

3.2 Amostra de Adultos

Entre Janeiro de 2002 e Julho de 2017 foram diagnosticados, no Departamento de Gastroenterologia deste Hospital, 37 indivíduos que cumpriam os critérios da Sociedade Britânica de Gastroenterologia (3) para o diagnóstico de DC.

Dos 37 indivíduos diagnosticados, 83.3% são do sexo feminino. A mediana da idade de diagnóstico neste grupo foi de 33 anos, com uma idade mínima de 18 anos e uma idade máxima de 72 anos. Os registos médicos de um dos indivíduos não foi encontrado, pelo que os restantes dados são apenas relativos a 36 pacientes.

Em relação aos registos que continham referência à pertença ou não num grupo de risco: 1 dos indivíduos tinha dermatite herpetiforme e 1 Diabetes Mellitus tipo 1. No que respeita a doenças concomitantes, 3 dos indivíduos tinham Tiroidite Auto-imune e 2 hipertiroidismo de causa desconhecida. Doença de Chron, anemia perniciosa, depressão, colite ulcerativa, vitiligo e bócio multinodular tóxico eram doenças concomitantes em 1 indivíduo cada.

Os principais sintomas reportados à apresentação foram a diarreia seguida de dor abdominal (*Tabela 1*).

Dos 36 indivíduos analisados, 41.7% referiram sintomas gastro-intestinais à apresentação, 19.4% sintomas extra-intestinais e 38.9% ambos os tipos de sintomas.

No que concerne a alterações bioquímicas, 33.3% dos indivíduos apresentaram-se com anemia, 30.6% com baixos níveis de ferritina, 36.1% com elevação das transaminases hepáticas e 27.8% com baixos níveis de Cloro e/ou Sódio séricos. Dos 32 indivíduos com informação relativa a densitometria, 1 revelava sinais de osteoporose e 3 de osteopenia.

Em termos de resultados de biópsias: um dos indivíduos possuía uma biópsia com resultado normal, preenchendo os critérios para DC latente; outro um resultado histológico compatível com DC e classe de Marsh atribuída de IIIa; 4 (11.1%) classificações atribuídas de Marsh tipo IIIb e 66.7% resultados positivos para DC mas sem estabelecimento de classificação de Marsh (*Tabela 2*).

No que diz respeito à tipagem de HLA, dos 36 indivíduos apenas 2 realizaram o teste genético. Ambos possuíam um resultado positivo para HLA DQ2.

De acordo com os critérios estabelecidos pelas guidelines de 2012 da ESPGHAN, 63.9% dos pacientes cumpriam os critérios para DC clássica, 33.3% para DC atípica e apenas 1, que estava sintomático, com elevados níveis de anticorpos anti-TG2 e HLA DQ-2 positivo sem sinais atuais mas história passada de enteropatia na biópsia intestinal cumpria os critérios para DC latente (*Tabela 3*).

3.3 Análise das variáveis em estudo

Com vista à análise da independência das variáveis em estudo - tipo de sintomas à apresentação (gastro-intestinais versus extra-intestinais) e classificação de DC atribuída (clássica, atípica, silenciosa e latente) com a idade do diagnóstico - foi realizado o Teste do Qui quadrado para duas amostras independentes na versão de Monte Carlo.

A um nível de confiança de 99%, o p value obtido para a independência das variáveis classificação de DC e idade de diagnóstico foi de 0.172, o que não nos permite rejeitar a hipótese de a apresentação clínica de DC ser independente da idade de diagnóstico nestas amostras. Pelo contrário, na análise das variáveis tipo de sintomas à apresentação e idade de diagnóstico, ao mesmo nível de confiança, o p value obtido foi inferior a 0,001, permitindo-nos rejeitar a hipótese de independência das variáveis.

Tendo em consideração o número de residentes nesta cidade no mesmo período, a incidência de DC em indivíduos com idade inferior a 18 anos neste hospital entre 1986 e 2017 foi de 392 casos por 100.000 habitantes (1:255), com uma taxa de incidência anual média de 12.85 novos casos por ano. Em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, entre 2002 e 2016, a incidência de DC encontrada foi de 27.2 novos casos por 100.000 habitantes (1:3774), com uma taxa de incidência anual média de 1.88 novos casos por ano.

4. Discussão

Comparando a incidência de DC encontrada na população pediátrica (1:255) com a prevalência de 1:134 determinada por *Antunes et al.* (11,12) para a mesma população, podemos inferir que por cada criança diagnosticada com DC existe outra por diagnosticar.

Dos 182 doentes diagnosticados neste Hospital entre Janeiro de 1986 e Julho de 2017, cerca de 20% eram adultos. No entanto, foram diagnosticados quase quatro vezes mais indivíduos na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do que no Departamento de Gastroenterologia durante este período. Tendo em consideração o ano de diagnóstico, apesar de os registos de pacientes diagnosticados na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica remontarem a 1986, apenas existiam registos de doentes com este diagnóstico no Departamento de Gastroenterologia de Adultos desde 2002, podendo significar uma de três opções: ou o diagnóstico de DC apenas foi considerado como provável e inserido no diagnóstico diferencial de adultos neste hospital por volta deste ano, que os registos médicos de doentes diagnosticados em anos prévios não se encontravam disponíveis ou que os pacientes previamente a esta data não estariam a ser corretamente referenciados para este serviço hospitalar. A possibilidade de subdiagnóstico na população de adultos deve alertar a comunidade médica para a necessidade de realizar um rastreio sistemático (Testes serológicos específicos para a DC e/ou EDA com biópsia intestinal) sempre que se considere plausível ou oportuno, com especial enfoque para situações clínicas que possam ser facilmente confundidas, como é o caso do Síndrome do Intestino Irritável ou outros cujos sintomas possam cair na categoria de manifestações consideradas não clássicas de DC. A suportar esta necessidade, 63.9% dos indivíduos adultos com DC diagnosticados preenchem os critérios para DC clássica, podendo nos levar a refletir se estes dados traduzirão a real maioria de apresentações da doença em adultos ou apenas um diagnóstico diferencial um pouco enviesado, com a atenção médica com principal enfoque nos sintomas da doença mais comumente difundidos. Além disso, um dos adultos encontrados neste estudo apenas foi diagnosticado aos 72 anos de idade, não sendo perceptível se este diagnóstico tardio se deveu a uma apresentação tardia de sintomas clássicos ou a um atraso por ausência de consideração da DC no diagnóstico diferencial de uma condição já mais arrastada.

De acordo com a Sociedade Britânica de Gastroenterologia (3), a DC é mais frequentemente diagnosticada em mulheres (rácio de 1.5 a 2), sendo que este desequilíbrio tem tendência a diminuir ou até mesmo desaparecer com o aumento da idade de diagnóstico. Neste estudo, a amostra pediátrica era constituída por 61.4% de indivíduos do sexo feminino e a amostra de adultos por 83.3%, não se tendo verificado assim esta diminuição sugerida por múltiplos estudos (temos que ter em consideração uma vez mais o pequeno tamanho da amostra de adultos e a possibilidade de um rastreio enviesado).

No que respeita à relação entre as manifestações clínicas da doença e a idade de diagnóstico, o p value obtido pelo Teste do Qui Quadrado para 2 amostras independentes não nos permite

rejeitar a hipótese de que a classificação da apresentação clínica de DC seja independente da idade de diagnóstico nesta população, conduzindo-nos à rejeição da hipótese proposta de que a apresentação atípica seria mais comum em pacientes adultos. No entanto, o p value obtido para o tipo de sintomas à apresentação (gastro-intestinais e/ou extra-intestinais) permite-nos rejeitar a hipótese de independência entre esta variável e a idade de diagnóstico, sugerindo que a diferenciação dos doentes com base na classificação da DC pode conduzir à perda de informação imprescindível no que toca às suas manifestações clínicas. Este achado sustenta a recomendação das mais recentes Guidelines da ESPGHAN (1) para a não utilização da classificação de DC em clássica ou atípica mas sim a preferência pela dicotomização em manifestações extra-intestinais e gastro-intestinais, tendo sempre presente o reduzido tamanho da amostra de pacientes adultos deste estudo.

As Guidelines da Sociedade Britânica de Gastroenterologia (3) também sumarizam novos dados que sugerem uma alteração dos sintomas de má absorção como forma mais comum de apresentação da doença para uma maior predominância de sintomas considerados não clássicos e até de formas assintomáticas entre os indivíduos adultos recentemente diagnosticados. Dos adultos diagnosticados neste hospital terciário entre 2002 e 2017, 61.1% reportaram ao médico ter diarreia e 38.9% apresentaram-se com perda de peso, sintomas de DC considerados clássicos. Apesar de 36.1% se apresentarem com elevação das transaminases hepáticas, sinal que recai na categoria de uma apresentação não clássica, estes resultados foram similarmente encontrados na população pediátrica (22.9%). Contrariando também estes novos dados, quase metade dos indivíduos adultos diagnosticados referiram apenas sintomas gastro-intestinais à apresentação (41.7%), contrastando com uma pequena minoria das crianças diagnosticadas (12.1%), sendo que a maioria destas crianças reportou tanto sintomas gastro-intestinais como extra-intestinais (76.4% contra 38.9% dos adultos).

Desde 2012 todos os pacientes pediátricos diagnosticados neste hospital passaram a realizar a tipagem de HLA, como recomendado pelas guidelines de 2012 da ESPGHAN. No que respeita às Guidelines para o diagnóstico em adultos (3), a genotipagem de HLA pode ser utilizada em pacientes com suspeita clínica de DC que falhem em responder a uma dieta sem gluten (tendo em consideração que menos de 1% destes pacientes podem ser negativos para DQ2 e DQ8). Na população de adultos deste hospital, a genotipagem apenas foi realizada num paciente que reportava sintomas clássicos, tinha elevados níveis de anticorpos anti-TG2 e uma biópsia intestinal sem características histológicas de DC e num paciente com também sintomas considerados clássicos, elevada contagem de anticorpos anti-DGP e uma biópsia intestinal com apenas atrofia plana, caso este que confirmou por exclusão o diagnóstico de depressão. Um dos pacientes que foi excluído deste estudo por não cumprir todos os critérios de diagnóstico estabelecidos (paciente com deficiência de IgA e títulos normais de todos os anticorpos IgA, histologia com hiperplasia nodular linfóide e sintomas clássicos que regrediram com uma dieta sem gluten) poderia beneficiar, no nosso entender, deste tipo de análise genética.

5. Conclusões

A incidência de DC encontrada neste hospital terciário foi de 392 casos por 100.000 habitantes com idade inferior a 18 anos (1:255) e 27.2 novos casos por 100.000 habitantes com 18 anos ou mais (1:3774). A incidência nesta população pediátrica mostra que por cada criança diagnosticada com DC existe outra por diagnosticar.

A predominância feminina parece continuar a ser a mais frequente entre os pacientes com DC, independentemente da idade de diagnóstico.

O tipo de sintomas à apresentação - gastro-intestinais e/ou extra-intestinais - parece estar dependente da idade de diagnóstico. A dicotomização de doentes com base no tipo de sintomas apresentado parece ser mais vantajosa como forma de classificar a apresentação de DC do que a classificação em clássica ou atípica anteriormente utilizada.

Os resultados encontrados devem alertar a comunidade médica para possíveis diferenças no tipo de sintomas à apresentação entre crianças e adultos, devendo no entanto manter sempre presente a noção de que estas diferenças se podem dever a um raciocínio clínico ainda muito orientado para as manifestações de DC consideradas mais comuns (gastro-intestinais), particularmente na população de adultos.

6. Referências Bibliográficas

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136-60.
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology.* 2013; 108: 656-76.
3. Ludvigsson JF, et al. Diagnosis and Management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *BMJ.* 2014; 63: 1210-28.
4. Dickson B, Streutker C, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *Clin Pathol* 2006; 59: 1008-1016.
5. Brown I, Smith J, Rosty C. Gastrointestinal Pathology in Celiac Disease: A Case Series of 150 Consecutive Newly Diagnosed Patients. *American Journal of Clinical Pathology.* 2012; 138 (1): 42-49.
6. Ludvigsson JF, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *BMJ.* 2013; 62(1): 43-52.
7. Niewinski MM. Advances in Celiac Disease and Gluten-Free Diet. *Journal of the American Dietetic Association.* 2008; 108: 4661-7.
8. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *Lancet.* 2003; 362: 383-391.
9. Vilppula A, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: A population-based study. *BMC Gastroenterology.* 2009; 9(1): 49.
10. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, et al. The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients.* 2015; 7:8733-51.
11. Antunes H, et al. First Study on the Prevalence of Celiac Disease in a Portuguese Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34(2):240.
12. Ribeiro A, Antunes H. (2012). Doença Celíaca Pediátrica no Minho: Incidência e Caracterização. Tese de Mestrado. Escola Ciências da Saúde, Universidade do Minho.
13. Albuquerque A. Nodular lymphoid hyperplasia in the gastrointestinal tract in adult patients: A review. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy.* 2014; 6(11): 534-540.
14. Kowalski K, Mulak A, Jasinska M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(4):729-737.
15. Balaban V, et al. Celiac Disease Phenotype in Clinically Diagnosed Romanian Adults and Children. *MAEDICA - a Journal of Clinical Medicine.* 2016; 11(2): 109-114.
16. Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *WJG.* 2017; 23(4): 573-589

17. Capello M, Morreale C, Licata A. Elderly Onset Celiac Disease: A narrative review. Gastroenterology and Hepatology Section, DIBIMS, University of Palermo School of Medicine, Palermo, Italy. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. 2016;9.