

Doença celíaca, síndrome antifosfolípide e deficiência do hormônio de crescimento: rara associação clínica na infância

Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi,¹ Simone Rocha Araújo,² Isa Lyra,³ Crésio Alves,⁴ Dantas Cibele Ferreira⁵

¹Serviço de Reumatologia Pediátrica.

²Serviço de Pediatria.

³Serviço de Hematologia Pediátrica.

⁴Serviço de Endocrinologia Pediátrica.

⁵Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas.

Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(3):163-167

Recibido: 09/08/2017 / Aceptado: 07/11/2017 / Publicado online: 17/09/2018

Resumo

Manifestações tromboembólicas não são frequentes na população infanto-juvenil, estão relacionadas à diversas situações clínicas, como trombofilias hereditárias, traumas, cirurgias, lúpus eritematoso sistêmico, câncer e doenças cardíacas. A doença celíaca, tem revelado uma ampla possibilidade de manifestações clínicas extra-intestinais, entre elas, manifestações tromboembólicas. Os autores descrevem um caso de uma adolescente com múltiplos tromboembolismos, associado à baixa estatura, anemia refratária, distensão abdominal e diarreia eventual, sendo diagnosticada a rara associação, sobretudo nesta faixa etária, de doença celíaca, síndrome antifosfolípide e deficiência do hormônio de crescimento.

Palavras chaves. Doença celíaca, infância, síndrome antifosfolípide, baixa estatura.

Enfermedad celíaca, síndrome antifosfolípide y deficiencia de la hormona de crecimiento: rara asociación en la población infanto juvenil

Resumen

Las manifestaciones tromboembólicas son infrecuentes en la población infanto juvenil, y están relacionadas con diversas situaciones clínicas, como trombofilias hereditarias, traumas, cirugías, lupus eritematoso sistémico, cáncer y enfermedades cardíacas. La enfermedad celíaca ha revelado una amplia posibilidad de manifestaciones clínicas extraintestinales, entre ellas manifestaciones tromboembólicas. Los autores describen un caso de una adolescente con estatura baja, anemia refractaria, distensión abdominal y episodios ocasionales de diarrea, cuyo tromboembolismo fue diagnosticado debido a la enfermedad celíaca en asociación con síndrome antifosfolípide y deficiencia de la hormona de crecimiento, que es extremadamente raro, especialmente en este grupo etáreo.

Palabras claves. Enfermedad celíaca, población infanto juvenil, síndrome antifosfolípide, baja estatura.

Correspondencia: Teresa Robazzi

Correo electrónico: trobazzi.ufba@gmail.com

Celiac disease, antiphospholipid syndrome and growth hormone deficiency: rare association in juvenile population

Summary

Thromboembolic manifestations, while uncommon in infant and juvenile populations, occur secondary to a range of clinical conditions, such as hereditary thrombophilia, trauma, surgery, systemic lupus erythematosus, cancer and heart disease. Diverse extra-intestinal clinical events, including thromboembolic manifestations, have been associated with celiac disease. The authors describe a case of an adolescent with short stature, refractory anemia, abdominal distension and occasional episodes of diarrhea, whose thromboembolism was diagnosed because of celiac disease in association with antiphospholipid syndrome and growth hormone deficiency, which is extremely rare, especially in this age group.

Key words. Celiac disease, childhood, antiphospholipid syndrome, short stature.

Abreviaturas

TEV: tromboembolismo venoso.

DC: doença celíaca.

SAF: síndrome antifosfolípide.

O tromboembolismo venoso (TEV), tanto espontâneo como desencadeado por situações consideradas de risco em adultos, é raro em crianças, mesmo quando são portadoras de trombofilia hereditária, sendo mais frequentes em adolescentes, principalmente do sexo feminino, sobretudo que usam anticoncepcionais ou que estão associados a fatores de risco, como prematuridade, traumas, cirurgias, diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, doenças cardíacas congênitas e câncer, podendo ainda ser idiopático em 5% dos casos nas crianças.¹

Em pacientes com doença celíaca (DC), tem sido descrito em condições associadas à hipercoagulabilidade relacionada às múltiplas deficiências nutricionais, predisposições genéticas, auto anticorpos trombofílicos, disfunção plaquetária, inflamação crônica, entre outros, podendo ser potencializado, quando ocorre associação da DC a outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide.¹⁻⁹

Os autores relatam o caso de uma adolescente com trombose de múltiplos vasos, anemia refratária ao tratamento e déficit poderio-estatural, com diagnóstico de

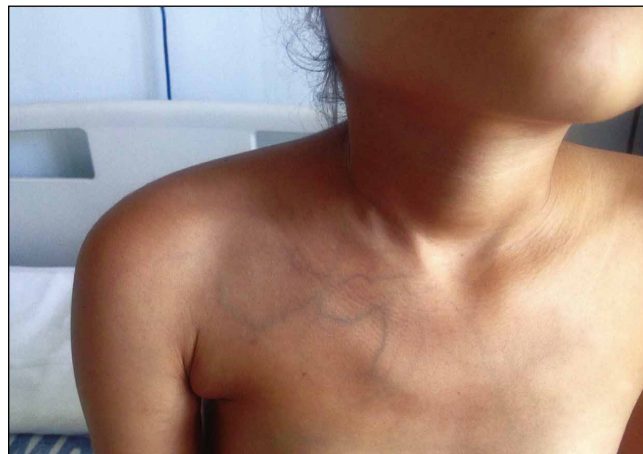
uma rara associação entre doença celíaca, síndrome do anticorpo antifosfolípide e deficiência de hormônio do crescimento. Na literatura não há relatos descrevendo as três patologias em associação.

Relato de caso

Adolescente, feminina, 13 anos, admitida para investigação de trombose de múltiplos vasos. Foi diagnosticada durante avaliação para cefaleia persistente e progressiva, há seis meses da admissão, associada a um surgimento de edema e dor na região cervical e no membro superior direito. Angioressonância magnética de crânio, cervical e de abdomen evidenciou trombose em: seio sigmóide direito, veia jugular interna, veia subclávia e braquiocéfálica direita, seio transversos, sigmóide, bulbo, veias hepáticas direita, intermediária e esquerda, com início do uso da warfarina, 7,5 mg/dia.

Exame físico da admissão mostrou paciente em regular estado geral e nutricional, peso 17 Kg ($p < 5\%$), estatura 1,28 cm ($p < 5\%$), IMC 10,4 Kg/m² ($p < 5\%$) (Z score E/I: -4,45; Z score IMC/I: -0,29) e estágio puberal de Tanner M1/P2. Apresentava também. Palidez cutâneo-mucosa, edema na região cervical e torácica direita com circulação colateral local; distensão abdominal e fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito (Figuras 1 e 2).

Figura 1. Edema na região cervical e torácica direita com circulação colateral local.



Não havia relato de intercorrências neonatais e na primeira infância, mas relatava anemia refratária à reposição de ferro e episódios esporádicos de diarreia associados à distensão abdominal. A partir dos 7 anos, foi observada uma desaceleração do crescimento.

Figura 2. Distensão abdominal com circulação colateral.



Negava história familiar de trombose, baixo peso ou baixa estatura. Pais não consanguíneos.

A paciente mostrou uma aceitação positiva do anticoagulante lúpico e da anticardiolipina IgM em duas dosagens. Observando o intervalo de duas semanas entre os exames e confirmando o diagnóstico da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) primária, segundo critério de Sapporo (1 critério clínico e 1 critério laboratorial).

Pesquisa de autoanticorpos para doenças autoimunes (FAN, Anti DNA, Anti Sm, Anti RNP, fator reumatóide) foi negativa, bem como pesquisa para trombofilias (dosagens do Fator V de Leiden, Fator VII, Fator VIII, Fator XIII, Proteína C e S normais).

Ausência de mutações no gene da protombina, fator V Leiden e metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e do clone HPN (hemoglobinúria paroxística noturna) na imunofenotipagem. Mantém-se o uso da warfarina, sem novos episódios de trombose.

Durante a evolução, foi detectada anemia microcítica-hipocrômica [Hb 7,4/ Ht 26, VCM 60, HGM 17,2, RDW 21,1%, microcitose, anisocitose, poiquilocitose, eliptócitos; ferro sérico 69 µg/dL (VR:59-158); reticu-

lócitos 1,2%]. Iniciada reposição oral de sulfato ferroso, sem resposta satisfatória, sendo assim prescrito ferro venoso, por 03 semanas, seguida de administração oral.

Pesquisa para doença celíaca como parte da investigação de baixa estatura, diarreia, distensão abdominal, anemia microcítica refratária à reposição de ferro e trombose venosa, mostrou antitransglutaminase IgA 65,3 (VR: < 7) e antiendomísio IgA > 1/160 (VR < 1/10), com IgA total 322 mg/dL (VR: 58-358). Biopsia de duodeno revelou duodenite crônica com atrofia vilositária e linfocitose intra epitelial, compatível com a doença celíaca, sendo iniciada dieta com restrição de glúten.

Para a investigação da baixa estatura e do atraso puberal, foram realizados três testes de estímulo do hormônio de crescimento com clonidina, após *priming* com estrógeno, confirmando o diagnóstico de deficiência isolada do hormônio de crescimento, sendo iniciada a reposição do hormônio de crescimento. Idade óssea compatível com idade de 10 anos (critérios de Greulich Pyle para o sexo). T3: 86,7 ng/100 ml (VR: 94-240); T4: 8,5mcg/100 ml (VR: 4,6-12,7); TSH: 6,5 mUI/L (VR: 0,5-4,9); FSH: 0,4 UI/l; LH: 0,07 UI/l; estradiol: 11,8 pg/mL (pré-pubere < 43); IGF-1: 122 ng/mL (VR: 143-693).

Outros exames realizados: cariótipo com bandeamento G (30 células) 46XX; EFHB: AA; ultrassonografia de abdomen: hepatomegalia discreta; RNM de sela túrcica: presença de microadenoma hipofisário esquerdo de 0,2 cm de diâmetro; ecocardiograma e endoscopia digestiva alta e duplex scan de carótidas e vertebrais normais.

Paciente atualmente em uso de levotiroxina 25 mgc/dia, GH 4 UI/dia de segunda a sábado, warfarina 7,5 mg/dia e dieta com restrição de glúten. Evolução assintomática, com controle da anemia, hipotireoidismo compensado, sem episódios diarreicos e de distensão abdominal, apresentando um crescimento de 28 cm após o início do tratamento há dois anos atrás.

Discussão

O caso apresentado chama atenção pela extensão e múltiplas trombozes envolvendo vasos do sistema nervoso central, hepáticos e do membro superior direito.

O tromboembolismo venoso (TEV), tanto espontâneo como desencadeado por situações consideradas de risco em adultos, é raro em crianças, quando presente, está relacionado às doenças que interferem na homeostasia da coagulação como: trombofilias e doenças autoimunes.¹ Após uma extensa investigação, três situações clínicas foram diagnosticadas: doença celíaca, síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) primária e deficiência

do hormônio de crescimento. A doença celíaca e a SAF, isoladamente aumentam o risco de fenômenos tromboembólicos, mas a apresentação da associação clínica das três entidades em um único indivíduo, sobretudo na faixa etária pediátrica é pouco descrita.^{2-8, 10}

A doença celíaca é uma desordem autoimune sistêmica que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos em resposta à ingestão de glúten. Em indivíduos portadores desta doença, o quadro clínico é amplamente variável, desde indivíduos assintomáticos até aqueles com o diagnóstico clínico clássico de má absorção. Sendo portanto, uma doença, que pode mimetizar diversas outras condições clínicas. A patogênese da doença celíaca é multifatorial e o distúrbio imunológico que acomete os pacientes com essa doença ativa, envolve a produção de autoanticorpos contra a enzima transglutaminase tecidual. Estes autoanticorpos são inicialmente produzidos no nível da mucosa intestinal, mas ganham a corrente sanguínea, podendo ser encontrados no soro. Contudo, a enzima transglutaminase está presente em vários outros tecidos do organismo, além do intestino, sendo acessível aos anticorpos séricos dirigidos contra a transglutaminase tecidual. O diagnóstico baseia-se na análise sorológica de anticorpos específicos e essa que deve ser confirmada através de uma biópsia intestinal.^{11, 12}

No presente relato, a paciente descrita apresentava sintomas intestinais intermitentes, como a diarreia e distensão abdominal. Entretanto, chamava a atenção as possíveis manifestações extra intestinais dessa patologia, como a baixa estatura, o atraso puberal e a anemia refratária à reposição de ferro, assim como, a presença de manifestações tromboembólicas.

Os eventos tromboembólicos, como acidentes vasculares cerebrais, trombozes venosas e/ou arteriais, bem como abortos, são complicações não malignas da doença celíaca, já descritas na literatura, especialmente em adultos.^{2-8, 10}

Não está completamente em claro, o porquê dos pacientes com DC apresentarem maior risco de desenvolvimento de tromboembolismo, mas existem vários fatores fisiopatológicos que podem ser observados na doença celíaca que podem contribuir para o desenvolvimento de um estado potencialmente pró-trombótico, como por exemplo: a presença de inflamação crônica, que estimula a cascata da coagulação e favorece a disfunção endotelial; a presença de má absorção que determina a deficiência de vitaminas, sobretudo da vitamina K, que exerce importante papel na gama-carboxilação das proteínas S e C, cujas deficiências estão associadas à ausência de inibição

da cascata de coagulação e fenômenos tromboembólicos, da hiperhomocisteinemia do fator de risco conhecido para TEV e que pode ser agravada pelas deficiências de vitamina B6, vitamina B12 de folato e também deficiência de cistionina beta-sintetase. Mutações genéticas (mutações MTHFR) e anormalidades plaquetárias também são descritas.^{2, 9}

Vários estudos epidemiológicos mostraram uma maior prevalência de autoanticorpos entre pacientes com DC, incluindo anticorpos anti-fosfolípidos, o que pode contribuir para o desenvolvimento de tromboembolismo.

Berthoux *et al.*, em 2011, em uma coorte francesa que analisou, retrospectivamente, 87 pacientes celíacos, encontrou uma prevalência de eventos tromboembólicos em 8% deles, sendo que os eventos trombóticos ocorreram antes do diagnóstico da doença celíaca em 4 casos. Os fatores de risco para trombose encontrados no grupo de pacientes estudados foram: hiperhomocisteinemia, deficiência de proteína C e S e deficiência de vitamina K, além de anticorpos antifosfolípidos positivos.⁴ Ludvigsson *et al.*, em uma grande coorte com 1400 pacientes, encontrou uma associação significativa entre doença celíaca e o tromboembolismo venoso, em adultos, e relatou que este pode ser o primeiro sinal clínico da doença celíaca.⁵

Apesar de haver publicações sugerindo o risco aumentado do desenvolvimento de TVE na DC, os estudos epidemiológicos que tentaram investigar este risco, produziram resultados inconsistentes. Ungprasert P *et al.* realizou uma revisão sistemática e uma meta-análise e comparou o risco de TEV em pacientes com DC versus participantes sem DC. Dos 279 artigos potencialmente relevantes, quatro estudos preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na meta-análise. Um risco significativamente aumentado de TEV entre pacientes com DC foi demonstrado nesta meta-análise. De qualquer forma, são necessários mais estudos para esclarecer como esse risco deve ser abordado na prática clínica.⁹

A associação entre DC e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é pouco abordada na literatura e na população infanto-juvenil. A SAF é uma doença autoimune, caracterizada pelas trombozes vasculares e/ou complicações gestacionais. Doença celíaca e SAF compartilham características clínicas comuns, incluindo: hipercoagulabilidade, fenômenos trombóticos, manifestações neurológicas, assim como abortos recorrentes e menor peso ao nascer.^{1, 10}

A paciente do caso em questão, apresentava ainda desaceleração do crescimento desde os 7 anos e foi admitida com muito baixa estatura a atraso puberal. Em alguns

casos, a baixa estatura pode ser o único sintoma da doença celíaca. A fisiopatologia é ainda pouco conhecida e provavelmente multifatorial.¹² Na maioria dos casos de DC, o retardo do crescimento é atribuído à desnutrição generalizada ou seletiva e depois de instituída a dieta livre de glúten, um aumento significativo na velocidade de crescimento (*catch-up*) é muitas vezes evidenciado, especialmente durante o primeiro ano de vida. No entanto, o *catch-up* nem sempre se completa e a baixa estatura pode persistir mesmo após uma dieta adequada. Nestes casos, a DC pode estar associada à endocrinopatias, como diabetes insulina-dependente, tireoidite, doença de Addison e deficiência do hormônio de crescimento (DGH).¹³⁻¹⁵

Conclusão

A DC é uma doença autoimune que pode estar associada à condições de hipercoagulabilidade. Na presença de fenômenos tromboembólicos, o seu diagnóstico deve ser lembrado, tanto como uma possível manifestação primária da doença, como também pela possibilidade de associação da DC com SAF e outras condições autoimunes. Da mesma forma, a presença de baixa estatura pode representar um sintoma extra intestinal da DC, isoladamente ou em associação com a deficiência do GH, sobretudo, nesta última situação, quando não ocorra o *catch-up* do crescimento, após a introdução da dieta adequada isenta de glúten.

Sostén financiero. Ausencia de soporte financiero e conflicto de interesse.

Referências

- Maffei FHA, Yoshida WB, Lastória S. Venous thromboembolism in children and adolescents. *Vasc Br* 2002; 1: 121-128.
- Lerner A, Blank M. Hypercoagulability in celiac disease - an update. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1138-1134.
- Lerner A, Agmon-Levin N, Shapira Y, Gilburd B, Reuter S, Lavi I, Shoenfeld Y. The thrombophilic network of autoantibodies in celiac disease. *BMC Medicine* 2013; 11: 89.
- Berthou E, Fabien N, Chayvialle JÁ, Ninet J, Durieu I. Maladie coeliaque de l'adulte et thromboses: à propos de sept cas. Rôle des facteurs thrombophiliques. *La revue de médecine interne* 2011; 32: 600-604.
- Ludvigsson JF, Welander A, Lassila R, Ekbom A, Montgomery SM. Risk of thromboembolism in 14,000 individuals with coeliac disease. *British Journal of Haematology* 2007; 139: 121-127.
- Halfdanarson TR, Mark R, Litzow MR, Joseph A, Murray JA. Hematologic Manifestations of Celiac Disease *Blood* 2007; 109: 412-442.
- Unsworth DJ, Lock RJ, Haslam N. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000; 47: 598-599.
- Boucelma M; Saadi M; Boukrara H; Bensalah D; Hakem D; Berah A. Association of celiac disease and cerebral venous thrombosis: report of two cases. *J Mal Vasc* 2013; 38: 47-51.
- Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Tanratana P. Risk of venous thromboembolism in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1240-1245.
- Karoui S, Sellami MK, Laatar AB, Zitouni M, Matri S, Laadhar L, Fekih M, Boubaker J, Makni S, Filali A. Prevalence of Anticardiolipin and Anti-β2-Glycoprotein I Antibodies in Celiac Disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1096-1100.
- Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 472-476.
- Fasano A. Clinical Presentation of Celiac Disease in the Pediatric Population. *Gastroenterology* 2005; 128: S68-S73.
- Giovenale D. The Prevalence of Growth Hormone Deficiency and Celiac Disease in Short Children. *Clin Med Res* 2006; 4: 180-183.
- Bozzola M, Giovenale D, Bozzola M, Meazza C, Martinetti M, Tinelli C, Corazza GR. Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association?. *Clinical Endocrinology* 2005; 62: 372-375.
- Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Farinelli E, Mastrangelo C, Messini B, Citro G, Del Vecchio M, Di Maio S, Possenti I, Bozzola M. Growth hormone treatment in prepubertal children with celiac disease and growth hormone deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 433-437.