

## FREQUÊNCIA DO HLA-DQ2 E SINTOMAS ASSOCIADOS À DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES COM DOENÇAS AUTOIMUNES DA TIREOIDE

CLÉDIA SILVEIRA FLORES DA SILVA<sup>1</sup>; RAISSA ZANATTA<sup>2</sup>; NATÁLIA RODRIGUES CARDOZO<sup>3</sup>; CARLOS CASTILHO BARROS<sup>4</sup>; FABIANA TORMA BOTELHO<sup>5</sup>

<sup>1</sup>UFPEL – [clediajag@gmail.com](mailto:clediajag@gmail.com); <sup>2</sup>UFPEL – [raissa\\_zanatta@hotmail.com](mailto:raissa_zanatta@hotmail.com); <sup>3</sup>UFPEL – [natalia.rodrigues.card@gmail.com](mailto:natalia.rodrigues.card@gmail.com); <sup>4</sup>UFPEL – [barroscapel@gmail.com](mailto:barroscapel@gmail.com); <sup>5</sup>UFPEL – [fabibotelho@hotmail.com](mailto:fabibotelho@hotmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é caracterizada por uma enteropatia autoimune desencadeada por ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos portadores de haplótipos HLA (*Human leukocyte antigen*), principalmente HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (FREIRE et al., 2019). O glúten está presente em cereais como o trigo, o centeio, a cevada e seus derivados, sua ingestão pode provocar lesões na mucosa do intestino delgado, diminuindo a área de absorção intestinal e interferindo na absorção de micronutrientes como: vitaminas lipossolúveis, ferro, vitamina B12 e ácido fólico (CASTILLO et al., 2015). Os indivíduos portadores de DC podem apresentar sintomas gastrointestinais (MOHAMMIDBAKSH et al., 2017) e também sintomas extraintestinais (DE RE et al., 2017). A etiologia da DC é composta por fatores ambientais e genéticos, em relação aos fatores genéticos, o HLA confere 40% da variância genética (SERENA et al., 2015). Grande parte dos pacientes carregam heterodímeros DQ2 (90%) codificadas pelos alelos DQA1\*05/DQB1\*02 e uma minoria (5%) carrega DQ8 codificado por alelos DQA1\*03/DQB1\*0302 e (5%) pelo menos um dos dois alelos DQ2 (geralmente o DQB1\*0201) (MUNIZ et al., 2016). A tipagem de HLA tem sido usada como uma ferramenta de rastreamento para população de alto risco, pois investigar a presença destes alelos de risco genético para DC pode auxiliar portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), síndrome de Down, síndrome de Turner e doenças autoimunes da tireoide (DAT) (ALMEIDA et al., 2016) em um possível diagnóstico de DC e, consequentemente, após adesão ao tratamento com dieta sem glúten melhorar sua qualidade de vida e reduzir a dosagem da medicação em DAT (SUN et al., 2016).

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo determinar a frequência do HLA-DQ2 (DQA1\*0501 e DQB1\*0201) e sintomas relacionados com a doença celíaca em portadores de doenças autoimunes da tireoide.

### 2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal analítico, que foi realizado nos Ambulatórios de Nutrição e de Endocrinologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Os participantes foram selecionados de forma não aleatória, por critério de conveniência. Foi realizado o cálculo da amostra, com nível de confiança de 95% através do programa estatístico G\*Power, sendo obtida uma amostra de 110 indivíduos. Os critérios de inclusão foram: ser paciente dos ambulatórios da UFPEL, possuir qualquer idade e ser portador de alguma DAT com diagnóstico médico e/ou uso de medicamentos para o tratamento das DAT descritos no prontuário ambulatorial. O critério de exclusão era ser portador de DC. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética nº 02227718300005316. Foram realizadas as

coletas das células da mucosa bucal em todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foi aplicado um questionário adaptado do questionário de CASSOL et al. (2007) composto por questões sociodemográficas e sintomas gastrointestinais relacionados com a DC aos participantes do estudo. Para as análises dos alelos, foi utilizado o método de extração de DNA genômico adaptado do método descrito por MILLER et al. (1988). Os alelos amplificados neste estudo foram DQA1\*0501/DQB1\*0201 (HLA-DQ2), utilizando o método de amplificação de DNA baseado no método descrito por CAMBIEN et al. (1992). Para essa reação DQA1\*0501/DQB1\*0201, eram esperados dois produtos um de 144 e outro de 110 bp. A análise estatística foi realizada com o teste de Qui-quadrado, seguido do teste exato de Fisher, considerando o nível de significância  $p < 0.05$ .

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram deste estudo 110 pacientes com média de idade de  $46 \pm 22,30$  anos, a maioria entre 41 e 65 anos (42,7%). Houve predominância do sexo feminino (75,4%), etnia caucasiana (84,6%) e hipotireoidismo (95,4%). Os sintomas gastrointestinais relacionados com a DC mais prevalentes nesses indivíduos com DAT foram: distensão abdominal (40%), dor abdominal (15,5%) e diarreia (9,1%). Com relação ao HLA-DQ2, foi encontrado que 58,2% dos indivíduos eram positivos para pelo menos um dos alelos HLA-DQ2 (DQA1\*0501 ou DQB1\*0201). Destes, 25,5% positivos somente para HLA-DQ2 (DQA1\*0501), 18,2% foram positivos para ambos alelos do HLA-DQ2 (DQA1\*0501 e DQB1\*0201) e 14,5% positivos somente para HLA-DQ2 (DQB1\*0201). Por isso o rastreamento dos haplótipos é importante, pois aproximadamente 90-95% dos pacientes celíacos são positivos para HLA-DQ2, enquanto os demais são positivos para HLA-DQ8 (SELLESKY et al., 2015). No estudo realizado por SPADACCINO et al. (2008), em que foram avaliados 276 italianos com DAT, verificou-se que 2,9% dos pacientes foram positivos para HLA-DQ2 (DQA1\*05 e DQB1\*02), valor bem menor do que o encontrado no presente estudo.

No Chile, 53,9% dos celíacos e 43,9% dos parentes de primeiro grau de celíacos eram HLA-DQ2 positivos e a doença autoimune mais relatada foi a tireoidite de Hashimoto (ARAYA et al., 2015), o valor é bem próximo ao encontrado no presente estudo.

No presente estudo, os sintomas gastrointestinais mais citados foram distensão abdominal (40%), dor abdominal (15,5%) e diarreia (9,1%), que fazem parte da forma típica da DC e os sintomas extraintestinais: lesões de pele (9,1%), emagrecimento (8,2%) e anemia (7,3%), que caracterizam a forma atípica da doença (Tabela 1). Cassol et al. (2007), em pesquisa realizada com 145 indivíduos celíacos confirmados por biópsia, os principais sintomas gastrointestinais relatados foram distensão abdominal (71,8%), dor abdominal (71%) e diarreia (65,5%). Quanto aos sintomas extraintestinais destacaram-se emagrecimento (51%), anemia (50,3%) e lesões de pele (27,5%), corroborando com o resultado encontrado no presente estudo. Entretanto, como a população deste estudo eram portadores de DAT, sendo a maior parte da amostra portadora de hipotireoidismo, os sintomas relatados também podem ser causados pelo efeito colateral do tratamento com levotiroxina (T4), que quando associada a uma dosagem excessiva, pode ter alguns sintomas semelhantes à DC, como perda de peso, diarreia e lesões de pele (TELESSAUDE, 2017), entretanto, as orientações da medicação na posologia (MERCK GROUP, 2019) descrevem que a medicação

é muito bem tolerada pelos pacientes e que efeitos adversos ocorrem somente quando a dosagem está acima do necessário para controlar o hipotireoidismo.

Além disso, em torno de 95% dos celíacos são positivos para HLA-DQ2 (SELLESKI et al., 2015), além de outros alelos HLA (DQ7, DQ5, DQ6 e DQ9) e não-HLA (CTLA-4 - antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos e PTPN-22 - proteína tirosina fosfatase-22) também estarem envolvidos no fator genético de desenvolvimento de DC (TINTO et al., 2015; ELFSTROM et al., 2008). Então, mais estudos são necessários para identificar o perfil genético dos grupos de risco para DC e rastrear possíveis diagnósticos, sendo que o teste HLA-DQ tem relevância clínica devido ao alto valor preditivo negativo em grupos com risco de DC como portadores de DAT (ALMEIDA et al., 2016).

**Tabela 1.** Características clínicas dos portadores de doenças autoimunes da tireoide atendidos nos Ambulatórios de Endocrinologia e Nutrição da Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, RS, 2019. (n=110)

Variáveis	n	%
<b>Sintomas gastrointestinais</b>		
Distensão abdominal	44	40
Dor abdominal	17	15,5
Diarreia	10	9,1
<b>Sintomas extraintestinais</b>		
Lesões de pele	10	9,1
Emagrecimento	09	8,2
Anemia	08	7,3

#### 4. CONCLUSÕES

Neste estudo, foi observado que 58,2% dos indivíduos eram positivos para pelo menos um dos alelos HLA-DQ2 (DQA1\*0501 ou DQB1\*0201). Visto que, este haplótipo é de risco para DC é de grande importância realizar o rastreamento para investigar um possível diagnóstico da DC, pois o diagnóstico precoce e o tratamento adequado poderão ajudar na redução dos sintomas e na dosagem dos medicamentos utilizados nas DAT. Este estudo observou uma predominância do hipotireoidismo entre as DAT, os sintomas gastrointestinais e extraintestinais também foram frequentemente citados. Diante desses achados, é importante o diagnóstico precoce para evitar complicações futuras como deficiências nutricionais e até mesmo linfomas intestinais.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FREIRE, R.; et al. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota derived molecules in celiac disease. **Nature**, Scientific Reports, v.9, n.1, p.01-15, 2019.
- CASTILLO, NE.; THEETHIRA, TG.; LEFFLER, DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. **Gastroenterology Report (Oxf)**, v.3, n.1, p.03-11, 2015.
- MOHAMMADIBAKHSH, R.; SOHRABI, R.; SALEMI, M.; MIRGHAED, MT.; BEHZADIFAR, M. Celiac disease in Iran: a systematic review and meta-analysis. **Electronic Physician**, v.9, n.3, p.3883-3895, 2017.
- DE RE, V.; MAGRIS, R.; CANNIZZARO, R. New insights into the pathogenesis of celiac disease. **Front Med (Lausanne)**, v.31, n.4, 2017.
- SERENA, G.; CAMHI, S.; STURGEON, C.; YAN, S.; FASANO A. The role of gluten in celiac disease and type 1 Diabetes. **Nutrients**, v.7, n.9, p.7143-7162, 2015.
- MUNIZ, JG.; SDEPANIAN, VL.; NETO, UF. Prevalence of genetic susceptibility for celiac disease in blood donors in São Paulo, Brazil. **Archives of Gastroenterology**, v.53, n.4, 2016.
- ALMEIDA, L.M.; et al. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. **Autoimmune Diseases**, p.01-06, 2016.
- SUN, X.; LU, L.; YANG, R.; LI, Y.; SHAN, L.; WANG, Y. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Plos One**, v.11, n.12, 2016.
- CASSOL, C.A.; et al. Perfil clínico dos membros da associação dos celíacos do Brasil – regional de Santa Catarina (ACELBRA-SC). **Arquivos de Gastroenterologia**, v.44, n.3, p. 257-265, 2007.
- MILLER, S.A.; DYKES, D.D.; POLESKY. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**, v.16, n.3, 1988.
- CAMBIEN, F.; et al. Deletion polymorphism in the gene of angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. **Nature**, v.359, p. 641-644, 1992.
- SELLESKI, N.; et al. Simplifying celiac disease predisposing HLA-DQ alleles determination by the real time PCR method. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.52, n.2, p.143-146, 2015.
- SPADACCINO, AC.; et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. **Autoimmunity**, v.41, p116 -121, 2008.
- TELESSAÚDERS-UFRGS. Hipotireoidismo. Porto Alegre: Telessaúde RS-UFRGS; 2017 [acesso em 2020 março 13]. Disponível em: [https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/tc\\_hipotireoidismo.pdf](https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/tc_hipotireoidismo.pdf)
- MERCK GROUP. Levotiroxina sódica. Rio de Janeiro: Levotiroxina sódica; 2019 [Acesso 2019 novembro 05]. Disponível em: <http://www.merckgroup.com>.
- TINTO, N.; et al. High Frequency of Haplotype HLA-DQ7 in Celiac Disease Patients from South Italy: Retrospective Evaluation of 5,535 Subjects at Risk of Celiac Disease. **Plos One**, v.10, n.9, 2015.
- ELFSTROM, P.; et al. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. **J Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.93, n.10, p.3915–3921, 2008.