



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

CLÉDIA SILVEIRA FLORES DA SILVA¹; RAISSA ZANATTA²; NATÁLIA RODRIGUES CARDOZO³; CARLOS CASTILHO BARROS⁴; FABIANA TORMA BOTELHO⁵

¹*UFPEL – clediajag@gmail.com*; ²*UFPEL – raissa_zanatta@hotmail.com*; ³*UFPEL – natalia.rodrigues.card@gmail.com*; ⁴*UFPEL – barrosc ccpel@gmail.com*; ⁵*UFPEL – 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 (MOHAMMDIBAKHSH 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, RS, 2019. (n=110)

Variáveis	n	%
Sintomas gastrointestinais		
Distensão abdominal	44	40
Dor abdominal	17	15,5
Diarreia	10	9,1
Sintomas extraintestinais		
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.
- MOHAMMDIBAKHSH, 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
- 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.