



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

RICARDO FILIPE GASPARINHO PEREIRA

***DOENÇA CELÍACA E TIROIDITE AUTO-IMUNE –
CASUÍSTICA DE 15 ANOS UM HOSPITAL PEDIÁTRICO
TERCIÁRIO***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF. DRA. GUIOMAR OLIVEIRA

DRA. CARLA SUZANA MAIA

FEVEREIRO/2014

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra



Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

DOENÇA CELÍACA E TIROIDITE AUTO-IMUNE – CASUÍSTICA DE 15 ANOS DE UM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO

Artigo Científico

Autor: Ricardo Filipe Gasparinho Pereira

Orientador: Doutora Carla Suzana Maia

Co-orientador: Professora Doutora Guiomar Oliveira

Correspondência:

Ricardo Filipe Gasparinho Pereira

Rua Maestro Pedro de Freitas Branco, 58-A, Murtal 2775-133 Parede

Cascais, Portugal

Ricardogasparinho5@gmail.com

Este trabalho foi escrito segundo a ortografia anterior ao Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

Índice

Resumo.....	4
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Doença Celíaca.....	9
Tiroidite Auto-imune.....	12
Doença Celíaca e Tiroidite Auto-imune.....	14
População e métodos.....	16
Resultados.....	17
Discussão.....	19
Conclusão.....	21
Agradecimentos.....	22
Referências bibliográficas.....	23
Anexos.....	27
Tabela 1.....	28
Tabela 2.....	29

Resumo

Introdução: A Doença Celíaca (DC) é uma doença auto-imune induzida pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis. É conhecida a associação entre a DC e outras doenças auto-imunes, de entre elas a Tiroidite Auto-imune (TA).

Objectivo: Caracterizar a população de crianças e adolescentes com DC e TA seguida na consulta de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica do Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP/CHUC) no período de 1998 a 2012 (15 anos). Pretende-se também determinar a frequência de TA na população com DC. Procedeu-se ainda a revisão teórica sobre a associação entre estas duas patologias, discutindo as implicações no diagnóstico e seguimento.

População e Métodos: Estudo descritivo retrospectivo através da análise dos processos clínicos. Foi seleccionada a população pediátrica com o diagnóstico de DC (anticorpos positivos e confirmação histológica) no período de estudo e dentro desta foram seleccionados os casos com o diagnóstico concomitante de TA (anticorpos anti-tiróideus positivos e ecografia compatível), constituindo a amostra de trabalho.

Variáveis analisadas: género, idade de realização dos diagnósticos, apresentação clínica de DC e de TA, cumprimento de dieta isenta em glúten, função tiroideia, comorbilidades e antecedentes pessoais e familiares relevantes.

O tratamento dos dados foi realizado através da ferramenta Microsoft Excel® versão 2010.

Resultados: Foram diagnosticados 170 casos de DC (111; 65,3% do género feminino). A frequência de TA foi de 5,3%, correspondente a nove casos.

Nestes 9 doentes, a idade média de diagnóstico de DC foi de 8,9 anos \pm 6,2 (0,7–16,8) e de TA 11,7 anos \pm 1,9 (8,4–14). Em cinco casos o primeiro diagnóstico foi de TA com uma

idade média de 11,6 anos \pm 2,1 ao que se seguiu o diagnóstico de DC por rastreio, em média 1,9 anos \pm 2,1 depois (0,1–4,3). Em quatro casos o diagnóstico de TA foi posterior ao diagnóstico de DC com idade média de 11,9 anos \pm 2,2 (9–13,9). Neste grupo o diagnóstico de TA foi feito em média 8,9 anos \pm 1,3 após o diagnóstico de DC (0,6–12,5), sendo em três realizado por rastreio. Um destes doentes não cumpria dieta isenta em glúten. Um doente apresentava concomitantemente Síndrome de Down e outro Diabetes mellitus tipo 1. Dois doentes apresentavam antecedentes familiares de patologia tiroideia.

Discussão/Conclusão: É reconhecida a associação entre DC e TA. No follow-up destes doentes, na presença de um dos diagnósticos primários, deve ser evocada esta associação e realizado rastreio sistemático.

Palavras-Chave: Doença Celíaca, Criança, Tiroidite Auto-imune.

Abstract

Introduction: Celiac Disease (DC) is an autoimmune disease induced by gluten ingestion in genetically susceptible individuals. Nowadays it's known the association between Celiac Disease and other autoimmune diseases, among them Autoimmune Thyroiditis (TA).

Objective: Characterize the children and adolescents population with DC and TA followed in the Gastroenterology and Pediatric Nutrition appointment of HP/CHUC between 1998 and 2012 (15 years). It aims as well to determine the frequency of TA within the DC population. Further, a theoretical review about the association between this two diseases was made, discussing the diagnosis and follow-up implications.

Population and Methods: A retrospective descriptive study was made through the analysis of the clinical files. Was included in the study all the pediatric population with DC diagnosis (positive antibodies and histological confirmation) in the referred period and within this one the patients with the concomitant TA diagnosis (positive anti-thyroid antibodies and compatible ultrasound) were selected, thus making that the sample under study.

Analyzed variables: gender, age on both diagnosis, clinical presentation at DC and TA diagnosis, fulfillment of a gluten-free diet, Thyroid function, comorbidities and personal and familiar relevant background.

Data processing was performed with Microsoft Excel ® 2010 version.

Results: Were diagnosed 170 cases of DC (111; 65,3% females). The frequency of TA was 5,3%, corresponding to nine cases.

In this nine patients, the average age of DC diagnosis was 9,1 years \pm 6,2 (0,7–16,8) and TA 11,7 years \pm 1,9 (8,4–14). In five cases the first diagnosis was TA with the average age of 11,6 years \pm 2,1 followed by DC diagnosis through screening, in average 1,9 years \pm 2,1 after

(0,1–4,3). In four patients TA diagnosis was made after DC diagnosis with the average age of 11,9 years \pm 2,2 (9–13,9). In this groups TA diagnosis was made in average 8,9 years \pm 1,3 after DC diagnosis (0,6–12,5), three being made through screening. One of this patients didn't fulfill gluten-free diet. One patient showed concomitantly Down Syndrome and other Type 1 Diabetes Mellitus. Two patients showed Thyroid pathological familiar background.

Discussion/conclusion: The association between DC and TA is acknowledged. In this patients follow-up, being present one of the primary diagnosis, this association must be evoked and made primary screening.

Key-words: Celiac Disease, Children, Autoimmune Thyroiditis.

Introdução:

A Doença Celíaca (DC) é uma doença auto-imune sistémica desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos com predisposição genética. O tratamento exige uma dieta sem glúten para toda a vida (1) que só deve ter início após estar concluído um diagnóstico de certeza (2, 3).

É conhecida a associação entre a DC e outras doenças genéticas e auto-imunes, nomeadamente: Diabetes Mellitus tipo 1, Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Défice selectivo de IGA, doença hepática auto-imune e a Tiroidite Auto-imune (TA).

Este estudo caracteriza uma população de doentes com DC e TA seguida na consulta de Gastreenterologia e Nutrição Pediátrica do HP/CHUC, entre 1 de Janeiro de 1998 e 31 de Dezembro de 2012 (15 anos). Pretende-se também calcular a frequência de TA nesta população pediátrica com DC. Fez-se uma revisão teórica sobre a associação entre estas duas patologias, discutindo as implicações no diagnóstico e seguimento.

Doença Celíaca:

A DC é conhecida desde o século XIX, sobretudo nas suas formas clínicas típicas. Actualmente têm-se verificado um aumento da sua incidência, provavelmente também pela maior acuidade diagnóstica, sendo mais comuns as formas atípicas, oligossintomáticas e assintomáticas (1).

É uma doença muito frequente, estimando-se uma prevalência global entre 1:80 e 1:300 na população europeia (3-6). Em 2002, um estudo realizado em Braga por Antunes et al revelou uma prevalência pediátrica de DC de 1:134 (7).

A forma de apresentação clínica é variável. A forma clássica caracteriza-se pelo aparecimento de sinais e sintomas de malabsorção: diarreia crónica, distensão abdominal, má progressão ponderal e perda de massa muscular. É também frequente uma irritabilidade marcada. Surge habitualmente entre os 6 e os 24 meses de idade, após a introdução do glúten na dieta (3).

Nas formas atípicas predominam as manifestações extra-intestinais: dermatite herpetiforme, baixa estatura, defeitos do esmalte dentário, osteopenia ou osteoporose, atraso pubertário, anemia sideropénica e aumento das transaminases, entre outros (8).

Existem ainda os casos assintomáticos pertencentes habitualmente a grupos de risco, que são detectados por rastreio. Retrospectivamente muitos destes reconhecem sintomas que não interpretavam como anormais (8).

É conhecida a associação entre DC e outras doenças genéticas e auto-ímmunes: TA, Diabetes Mellitus tipo 1, Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Williams, Défice Selectivo de IgA, Doença Hepática Auto-ímmune. Os familiares em primeiro grau de doentes com celiacquia constituem também um grupo de risco para esta doença (2).

A variabilidade da expressão clínica contribui para o subdiagnóstico desta patologia (9). Estima-se que a relação casos diagnosticados *versus* sem diagnóstico pode chegar a 1 para 7 (10).

Tendo em conta a elevada prevalência e o grande número de casos não diagnosticados é importante um elevado índice de suspeita. É assim sugerida uma abordagem clínica activa, não apenas através do estudo de indivíduos com sintomas sugestivos de DC, mas também rastreando grupos com risco aumentado (2).

Existe forte associação entre DC e factores genéticos. Mais de 95% dos doentes expressam Antígeno Leucocitário Humano (HLA) DQ2 e os restantes HLA-DQ8 (8). Contudo a existência desta especificidade genética é necessária, mas não suficiente, dado que aproximadamente 30 a 40% da população caucasiana expressa o haplótipo HLA DQ2 e apenas 1% desenvolve DC. O estudo genético é particularmente útil em casos de diagnóstico duvidoso. Tem um grande valor preditivo negativo, permitindo excluir DC com 99% de certeza (8).

O diagnóstico de DC baseia-se na clínica associada à determinação dos anticorpos (Acs) específicos antitransglutaminase tecidual IgA (tTG IgA) e antiendomísio (EMA IgA) e no perfil histológico do tecido jejunal. Na suspeita clínica deve proceder-se à determinação dos ACs, com o doseamento simultâneo de Imunoglobulina (Ig) A total (1, 2). Em doentes com défice de IgA (< 0,2 g/L) é recomendado o doseamento de, pelo menos, um anticorpo da classe IgG, ActTG ou AcEMA. (1, 2, 8, 11). De referir ainda o valor dos anticorpos antigliadina apesar da sua sensibilidade e especificidade moderadas (2). Os resultados séricos dos Acs devem ser interpretados de acordo com a idade do doente, o valor de IgA sérico total e a história de ingestão de glúten. Um resultado negativo num doente a cumprir uma dieta isenta de glúten ou que nunca foi exposto não exclui o diagnóstico de DC (2).

Na presença de serologias positivas o doente deve ser submetido a biópsia intestinal para confirmar o diagnóstico de DC. As alterações histológicas características incluem lesões infiltrativas com linfocitose intraepitelial, atrofia vilositária e hiperplasia das criptas, sendo descritas de acordo com a classificação de Marsh-Oberhuber (2, 11).

Em 1969 foram estabelecidos pela primeira vez os critérios da European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Muito se tem evoluído desde então e estes têm sido revistos e modificados ao longo dos anos. Contudo, a biópsia intestinal ainda continua a ser o *gold standard* no diagnóstico. Em casos de dúvidas quanto ao diagnóstico inicial pode realizar-se uma prova de provocação. Nesta o doente é exposto ao glúten e a prova é considerada positiva quando existe elevação dos anticorpos e uma recaída clínica ou histológica (2).

Tiroidite Auto-imune:

A TA é a patologia tiroideia mais comum em idade pediátrica e também a etiologia mais comum de disfunção tiroideia em Pediatria (12, 13). A TA crónica ou Tiroidite de Hashimoto, sob a qual se foca o presente trabalho, é a tiroidite mais frequente e constitui a causa mais comum de bócio e hipotiroidismo, nos países em que a alimentação fornece aporte suficiente de iodo. Na base desta patologia são considerados factores genéticos (cerca de 70% de risco), ambientais e endógenos (12, 14).

Pode suspeitar-se de TA na presença de sinais e sintomas típicos (13) ou o diagnóstico ser realizado rastreando indivíduos assintomáticos, mas pertencentes a grupos de risco (doenças associadas) nomeadamente: Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Diabetes Mellitus tipo 1 e DC (12, 13, 15).

Nos casos sintomáticos, as manifestações clínicas são as de hipotiroidismo (bócio, atraso no crescimento, ciclos menstruais irregulares, fadiga, edema da face e ganho ponderal, de entre outros), podendo ser subtis, mesmo com alterações bioquímicas marcadas (13).

O doseamento de Hormona Estimulante da Tiróide (TSH), juntamente com a determinação do nível sérico de Tiroxina Livre (T4L), permite distinguir o hipotiroidismo subclínico (TSH aumentada e T4L normal) de clínico (TSH aumentada e T4L diminuída) (12). A apresentação clínica é variável, podendo os doentes apresentar eutiroidismo, hipotiroidismo subclínico ou clínico, dependendo da gravidade do dano imunológico (12).

Analiticamente destaca-se ainda a presença de Acs anti-tiroglobulina (anti-TG) fortemente positivos em cerca de 90% dos casos e de Acs anti-tiroperoxidase (anti-TPO) positivos em 20 a 50% dos doentes (14).

A ecografia da Tiróide revela alterações sugestivas de inflamação e infiltração linfocítica com um padrão heterogéneo de predomínio hipoecogénico (14). Em fases mais tardias pode ser evidente fibrose difusa (13).

Doença Celíaca e Tiroidite Auto-imune:

É actualmente conhecida e aceite a associação entre DC e TA, existindo diferentes teorias para justificar esta associação. Considera-se que na base desta associação está a partilha de factores genéticos comuns nomeadamente relacionados com os halelos HLA e com o gene do antigénio associado aos Linfócitos T (CTLA-4) (16). Também a exposição contínua ao glúten em doentes celíacos não tratados poderá conduzir a desregulação da função de barreira intestinal e alteração da resposta imunológica, favorecendo o desenvolvimento de outras doenças auto-imunes (8, 17).

Vários estudos apoiam a existência desta associação.

Hadithi et al (18) estudaram a associação entre DC e TA através de rastreios consecutivos em duas populações de adultos (com DC *versus* TA) seguidas em consulta (184 casos de DC, 104 casos de TA). Conjugando as duas populações, 27 doentes apresentaram ambos os diagnósticos. Procederam ainda a estudos genéticos e reportaram a presença de HLA DQ2/DQ8 em 100% dos doentes com ambos os diagnósticos e em 53% dos doentes com TA.

Um dos estudos longitudinais com maior amostra, realizado por Elfström et al (19), analisou o risco de patologia tiroideia em doentes com DC e vice-versa. O estudo confirmou a associação positiva entre DC e patologia tiroideia, com as estimativas de risco mais elevadas na amostra pediátrica (4,7%, 4,8% e 6% respectivamente para tiroidite, hipertiroidismo e hipotiroidismo). Esta associação foi encontrada independentemente da sequência temporal e, como tal, foi sugerido que o risco de patologia tiroideia em doentes com DC seja uma expressão de um aumento geral na auto-imunidade, característica de muitos doentes com DC (20). Esta associação pode ser devida a traços genéticos ou imunológicos partilhados.

Ansaldi et al (21) estudaram a prevalência de anticorpos tiroideus em 343 doentes em idade pediátrica com DC, comparando com grupo controlo de 230 indivíduos. No grupo em estudo 26,2% apresentava serologia tiroideia auto-imune positiva, comparativamente com apenas 10% no grupo controlo, sendo a diferença estatisticamente significativa. Descrevem uma frequência de doença auto-imune da tiróide duas vezes e meia mais frequente nos doentes com DC em relação ao grupo controlo.

Já Meloni et al (22) estudaram retrospectivamente a prevalência de TA em crianças com DC, (n=324) e encontraram uma prevalência de 10,5%.

Sattar et al (23) realizaram um estudo prospectivo com uma amostra de 302 doentes com TA em idade pediátrica. Destes, 14 (4,6%) apresentavam positividade para tTG-IgA e 13 aceitaram realizar biópsia, sendo em sete confirmado o diagnóstico de DC, o que corresponde a uma frequência de DC de 2,3%.

Dois estudo, um turco (24) e outro italiano (25), analisaram prospectivamente a prevalência pediátrica de DC em amostras limitadas (n=101; n=90) de crianças com TA e encontraram, respectivamente, prevalências de 4,9% e 7,8%.

A opinião é controversa quanto à relevância da idade de diagnóstico e duração da exposição ao glúten como factores de risco para o aumento da prevalência de TA em doentes celíacos (20-22, 26-28). Alguns autores (20, 26) sugerem que o momento em que o diagnóstico de DC é realizado e a maior duração da exposição ao glúten podem aumentar os efeitos tóxicos e imunológicos do glúten, favorecendo o aparecimento de TA. Outros estudos mais recentes vieram desvalorizar esta associação (21, 22, 27, 28).

População e Métodos:

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo através da análise dos processos clínicos, tendo os doentes sido identificados através da consulta da base de dados de DC da Unidade de Gastreenterologia e Nutrição Pediátrica do HP/CHUC.

Foi incluída toda a população pediátrica com o diagnóstico de DC (todos com anticorpos positivos e confirmação histológica por tecido de biópsia intestinal), segundo os critérios da ESPGHAN no período de 1 de Janeiro de 1998 a 31 de Dezembro de 2012 (15 anos), seguida em consulta de Gastreenterologia e Nutrição Pediátrica do HP/CHUC. Dentro desta população foram seleccionados todos os doentes com o diagnóstico concomitante de TA (todos com anticorpos anti-tiroideus positivos e ecografia compatível), o que constituiu a amostra em estudo. O rastreio de TA foi realizado em todos os doentes celíacos.

Foram analisados as seguintes variáveis: género, idade dos diagnósticos, apresentação clínica de DC e de TA, cumprimento de dieta, função tiroideia, comorbilidades e antecedentes pessoais e familiares relevantes (patologias associadas a DC e/ou TA e história familiar de DC e/ou patologia da Tiróide).

Os dados foram organizados e tratados numa base-de-dados Microsoft Excel ® versão 2010.

A pesquisa bibliográfica foi efectuada com recurso às plataformas de pesquisa *Pubmed* da *Medline*, *B-on Biblioteca do Conhecimento Online* e *Google Scholar* utilizando as palavras-chave *Celiac Disease*, *Celiac Disease in Children*, *Celiac Disease and Autoimmune Thyroiditis*, *Autoimmune Thyroiditis in Children*, *Celiac Disease Guidelines*, *Celiac Disease Prevalence*. A pesquisa foi restringida a artigos publicados entre 1998 e 2014, sendo seleccionados de acordo com a relevância do seu conteúdo. Foram também incluídos artigos de interesse histórico prévios a 1998.

Resultados:

Durante o período em estudo foram diagnosticados 170 casos de DC, sendo 111 do género feminino (65,3%). Destes 170 doentes, nove também apresentavam o diagnóstico de TA, o que corresponde a 5,3% desta população de doentes celíacos.

Destes nove doentes, oito pertencem ao género feminino. A idade média de diagnóstico de DC foi de 8,9 anos \pm 6,2 (variando de 0,7–16,8), e de TA foi de 11,7 anos \pm 1,9 (variando de 8,4–14).

Considerando a TA, este foi o primeiro diagnóstico em cinco casos (tabela 1), com uma idade média ao diagnóstico de 11,6 anos \pm 2,1 (variando de 8,4–14), sendo o diagnóstico baseado em clínica sugestiva. Nestes doentes o diagnóstico de DC foi realizado por rastreio em média 1,9 anos \pm 2,1 (variando de 0,1–4,3) após o diagnóstico de TA.

Em quatro casos o diagnóstico de TA foi posterior ao diagnóstico de DC (tabela 2), com uma média de idades de 11,9 anos \pm 2,2 (variando de 9–13,9). O diagnóstico de TA foi realizado em média 8,9 anos \pm 1,3 após o diagnóstico de DC (variando de 0,6–12,5), sendo em três casos por rastreio e nos restantes por clínica sugestiva. Um destes doentes não cumpria dieta isenta em glúten e nos outros três não havia dados suficientes para afirmar ou não o cumprimento da mesma. Um destes doentes apresenta concomitantemente DM tipo 1.

A TA era em todos os casos Tiroidite de Hashimoto e todos apresentavam anticorpos anti-tiroideus (anticorpos antiperoxidase e/ou anti-tiroglobulina) positivos. Quatro apresentavam hipotiroidismo clínico adquirido, três eutiroidismo e dois hipotiroidismo subclínico (tabelas 1 e 2).

Verificou-se também que dois dos nove doentes apresentavam outras patologias associadas a DC (doente 1 – Síndrome de Down e doente 9 – Diabetes Mellitus tipo 1).

Nenhum doente apresentava antecedentes familiares de DC e apenas dois apresentavam antecedentes familiares de patologia da Tiróide.

No único rapaz presente na amostra (Doente 9) ambos os diagnósticos foram feitos por rastreio de grupos de risco, motivados pela pré-existência do diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.

Discussão

Os resultados globais deste estudo, apesar de retrospectivo e limitado à análise dos processos clínicos, estão de acordo com os dados dos diferentes estudos publicados sobre este tema. A frequência de TA encontrada nesta população está de acordo com o reportado em vários estudos e revisões (2, 19, 22, 24, 25).

A associação entre TA e DC é conhecida e aceite. Contudo desconhece-se o mecanismo (ou mecanismos) exacto que está na base desta associação. Aceita-se a existência de partilha de factores genéticos nomeadamente relacionados com os alelos HLA e com o gene do antigénio associado aos Linfócitos T (CTLA-4) (8, 16). Outra teoria foca-se na idade do diagnóstico de DC e na maior duração da exposição ao glúten, o que pode aumentar os efeitos tóxicos e imunológicos do glúten, aumentando o risco de TA (8, 16). No presente estudo não foi possível avaliar o cumprimento da dieta isenta em glúten no momento do diagnóstico de TA e com uma amostra tão pequena não seria possível apurar conclusões.

A identificação e o tratamento dos doentes celíacos traz claros benefícios em termos do risco de desenvolvimento de complicações associadas à DC. Contudo, existe também controvérsia quanto ao efeito da dieta isenta em glúten na evolução da TA e outras doenças auto-imunes associadas à DC. Embora alguns estudos mostram que uma dieta isenta em glúten pode ter um efeito positivo no curso de determinadas doenças auto-imunes, nomeadamente TA (20, 26, 29, 30) e DM tipo 1 (26, 31, 32), a maioria dos artigos e os mais recentes não demonstram esse “efeito protector” (21, 22, 27, 28, 33).

Um estudo recente (34) realizado em ratos, mostrou que o co-transportador Na⁺/I⁻ que medeia a absorção de Iodo se expressa na superfície apical dos enterócitos. Assim a enteropatia na DC pode condicionar uma absorção deficiente de iodo, condicionando uma

deficiente síntese hormonal e consequente hipotiroidismo não auto-imune ou agravar o hipotiroidismo na TA.

Relativamente ao glúten, apesar de não estar completamente esclarecido o papel da exposição ao mesmo na associação entre DC e TA, uma vez confirmado o diagnóstico de DC o cumprimento da dieta isenta de glúten é obrigatória. O não cumprimento da dieta pode inclusivamente condicionar a absorção intestinal de fármacos, e no caso da TA, em situações em que seja necessária terapêutica hormonal, a absorção desta pode ser comprometida.

Considerando a amostra global, em oito doentes o segundo diagnóstico foi realizado por rastreio, não referindo os doentes sintomas à altura do diagnóstico. Este valor reforça a importância do rastreio sistemático em grupos de risco para associação de doenças auto-imunes. Como tal, é importante na presença de um destes diagnósticos, esta associação ser evocada, e o outro ser rastreado, mesmo em indivíduos assintomáticos, tendo em vista um diagnóstico e instituição de tratamento precoces. Embora o presente trabalho se centre na associação TA-DC, o espectro de doenças associado à DC inclui outras doenças. Nesta população em particular estava presente a DM tipo 1 e o Síndrome de Down.

Finalmente, um comentário em relação aos diagnósticos destas doenças. Embora neste trabalho se aborde a associação, é importante também pensar nestas doenças isoladamente. No caso concreto da DC é importante não esquecer que o espectro de apresentação clínica é muito variado, com muitos casos apresentando-se com formas atípicas, sendo importante um elevado índice de suspeição. Também a TA tem um leque de apresentação variado. O diagnóstico precoce de qualquer uma das patologias é importante para um tratamento adequado e no seguimento destes doentes não devem ser esquecidos o rastreio de comorbilidades, o controlo do crescimento e a adesão à terapêutica.

Conclusão:

A Doença Celíaca e a Tireoidite Auto-imune são doenças frequentes, sendo reconhecida a associação entre as duas. Na presença de qualquer um dos diagnósticos primários, deve ser evocada esta associação e o doente submetido a rastreio de comorbilidades, mesmo na ausência de sinais e sintomas sugestivos, tendo em vista um diagnóstico e instituição de terapêutica precoces e adequada.

Agradecimentos:

Agradeço à Sra. Professora Doutora Guiomar Gonçalves Oliveira a oportunidade de realizar este trabalho no Serviço de Pediatria do HP/CHUC, todo o apoio prestado e a excepcional humanidade e dedicação partilhadas tanto no ensino como na visão da Medicina.

Agradeço à Doutora Carla Suzana Maia a extraordinária disponibilidade e ajuda, bem como conhecimentos e valores transmitidos.

Agradeço aos meus pais, à minha irmã e aos meus avós, pilares do meu crescimento pessoal e percurso académico, por todos os sacrifícios e por me possibilitarem estudar e viver Medicina em Coimbra.

Agradeço à minha namorada Daniela, mãe e avó o carinho e apoio incondicional.

Referências bibliográficas:

1. Rodrigues AF, Jenkins HR. Coeliac disease in children. *Current Paediatrics*. 2006;16(5):317-21.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136-60.
3. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(1):1-19.
4. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Annals of medicine*. 2010;42(8):587-95.
5. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: A systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4, Supplement 1):S57-S67.
6. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(25):2517-24.
7. Antunes H. First study on the prevalence of celiac disease in a Portuguese population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;34(2):240.
8. Polanco I. *Enfermedad celíaca : presente y futuro*. Majadahonda: Ergon; 2013. 145 p. p.
9. Rosen A, Sandstrom O, Carlsson A, Hogberg L, Olen O, Stenlund H, et al. Usefulness of symptoms to screen for celiac disease. *Pediatrics*. 2014;133(2):211-8.
10. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636-51.
11. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373(9673):1480-93.

12. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5 Suppl 1:45-9.
13. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *Journal of thyroid research*. 2010;2011:675703.
14. Melo M. Autoimmune thyroiditis. *Acta medica portuguesa*. 2006;19(5):387-94.
15. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *The American journal of medicine*. 2010;123(2):183 e1-9.
16. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clinical medicine & research*. 2007;5(3):184-92.
17. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Current opinion in gastroenterology*. 2006;22(6):674-9.
18. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(11):1715-22.
19. Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(10):3915-21.
20. 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.
21. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003;37(1):63-6.
22. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(1):51-5, 5 e1.

23. Sattar N, Lazare F, Kacer M, Aguayo-Figueroa L, Desikan V, Garcia M, et al. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(2):272-5 e1.
24. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(4):830-2.
25. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(5):738-40.
26. 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. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(2):263-5.
27. Oderda G, Rapa A, Zavallone A, Strigini L, Bona G. Thyroid autoimmunity in childhood celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;35(5):704-5.
28. Cassio A, Ricci G, Baronio F, Miniaci A, Bal M, Bigucci B, et al. Long-term clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(2):292-5.
29. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(3):751-7.
30. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Hormone research*. 1999;51(3):124-7.
31. Rami B, Sumnik Z, Schober E, Waldhor T, Battelino T, Bratanic N, et al. Screening detected celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: effect on the clinical course (a case control study). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(3):317-21.
32. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(1):38-44.

33. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46(12):2631-5.
34. Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter mediates active iodide uptake in the intestine. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2009;296(4):C654-C62.

ANEXOS

Tabela 1: Resultados Tiroidite Auto-imune – Doença Celíaca

Caso	1º diagnóstico			Tempo entre Diagnósticos (anos)	2º diagnóstico			Comorbilidades	Antecedentes familiares
	Diagnóstico	Idade (Anos)	Clínica		Diagnóstico	Idade (anos)	Clínica		
1	TH com hipotireoidismo adquirido	12,2	Aumento peso, edema da face, anedonia	0,2	DC	12,4	Assintomático (rastreio)	Síndrome de Down	-
2	TH com hipotireoidismo adquirido	12,5	Bócio, irregularidades menstruais	4,3	DC	16,8	Assintomático (rastreio)	Vitiligo	-
3	TH com eutiroidismo	11,1	Baixa estatura	0,1	DC	11,2	Assintomático (rastreio)	Osteopenia	-
4	TH com hipotireoidismo adquirido	8,4	Bócio	4	DC	12,4	Assintomático (rastreio)	-	Avó, tia – Patologia da Tiróide
5	TH com eutiroidismo	14	Atraso pubertário, baixa estatura	0,9	DC	14,9	Assintomático (rastreio)	-	Mãe – TA

(Legenda: TH – Tiroidite de Hashimoto; DC – Doença Celíaca)

Tabela 2: Resultados Doença Celíaca – Tiroidite Auto-imune

Caso	1º diagnóstico			Tempo entre Diagnósticos (anos)	2º diagnóstico			Comorbilidades	Antecedentes familiares
	Diagnóstico	Idade (Anos)	Clínica		Diagnóstico	Idade (anos)	Clínica		
6	DC	1,2	MPP, diarreia distensão abdominal, desnutrição, irritabilidade	10,1	TH com hipotiroidismo subclínico	11,3	Assintomático (rastreio)	-	-
7	DC	1,7	MPP, diarreia desnutrição, distensão abdominal, irritabilidade	12,2	TH com hipotiroidismo adquirido	13,9	Assintomático (rastreio)	-	-
8	DC	0,7	Diarreia e desnutrição	12,5	TH com eutiroidismo	13,2	Assintomático (rastreio)	-	-
9	DC	8,4	Rastreio	0,6	TH com hipotiroidismo subclínico	9	Assintomático (rastreio)	DM 1	-

(Legenda: DC – Doença Celíaca; MPP – Má Progressão Ponderal; TH – Tiroidite de Hashimoto)