

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

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

**DOENÇA CELÍCA E O CRESCIMENTO ESTATURAL**

Silvana Patrícia Rosa Moreira

**E-mail:** silvana.prm@hotmail.com

# Índice

Glossário de Abreviaturas .....	2
Resumo.....	3
Abstract .....	5
Introdução.....	7
Material e Métodos.....	9
A Doença celíaca.....	10
Fisiopatologia Da Baixa Estatura na Doença Celíaca.....	14
Doença Celíaca e Baixa Estatura .....	16
O Crescimento de Recuperação após o Diagnóstico.....	19
A Baixa Estatura na Doença Celíaca e o déficit de Hormona de Crescimento .....	23
Discussão e Conclusão .....	26
Agradecimentos.....	28
Bibliografia.....	29

## Glossário de Abreviaturas

**AGA** - Anticorpo antigladina

**Anti – tTG** - Anticorpo Antitransglutaminase

**BE** - Baixa estatura

**DC** - Doença Celíaca

**DHC** - Défice de hormona de crescimento

**DSG** - Dieta sem glúten

**DM 1** - Diabetes Mellitus Tipo 1

**EMA** - Anticorpo antiendomiso

**FSH** – Hormona folículo-estimulante

**HLA-DQ2** – Antígeno leucocitário humano DQ2

**HLA-DQ8** – Antígeno leucocitário humano DQ8

**IGF-1** - Insulin-like growth factor-1

**LH** – Hormona luteínica

**T4** - Tiroxina

**TSH** - Hormona de estimulação tiroideia

## Resumo

A Doença Celíaca é uma patologia frequente no mundo ocidental. Estima-se que uma em cada duzentas crianças seja portadora. Trata-se duma enteropatia autoimune grave secundária à intolerância ao glúten ou a proteínas semelhantes a esta, que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos. As manifestações clínicas podem ser clássicas, com sintomatologia gastrointestinal, ou atípicas, de que é exemplo frequente, em idade pediátrica, a baixa estatura. As formas atípicas têm vindo a ser mais diagnosticadas com a introdução de novos testes serológicos mais sensíveis e específicos. A terapêutica consiste numa dieta sem glúten para o resto da vida.

O objetivo desta revisão é descrever as principais influências da doença celíaca no crescimento estatural analisando aspetos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos.

Foi efetuada uma revisão da literatura entre 2006 e 2013, através de uma pesquisa nas bases de dados *B-on*, *MedLine/ PubMed* com as seguintes palavras-chave: *celiac disease, short stature, growth, catch up growth, growth hormone deficiency, gluten free diet*. Foram selecionados os artigos em inglês, com informação relevante para este estudo.

A patogenia precisa da baixa estatura associada à doença celíaca permanece ainda pouco clara. O fator principalmente implicado parece ser a malnutrição, resultante da má absorção generalizada, mas o hipogonadismo e alterações na hormona de crescimento registados em alguns casos de doença celíaca, parecem poder também contribuir para a baixa estatura.

A taxa da baixa estatura na doença celíaca varia de 42.3 a 85.7% enquanto que, a frequência da doença celíaca na baixa estatura apresenta variações de 0.3 a 4.0%.

Nas crianças com baixa estatura, o cumprimento da dieta sem glúten é o fator mais importante para que ocorra recuperação do crescimento estatural. A idade precoce do diagnóstico também é determinante para que ocorra uma recuperação da estatura. A idade ótima de diagnóstico, que evite uma baixa estatura na idade adulta, varia de acordo com os autores, havendo referências a idades inferiores a 2, 4 e 9 anos. Implicações do diagnóstico tardio, muitas vezes feito na idade adulta, na estatura final são contraditórias. Os estudos revelam ainda que a presença de um atraso da idade óssea no momento do diagnóstico, independentemente da idade, permite melhor recuperação da estatura alvo após introdução de dieta sem glúten.

A associação de déficit de hormona de crescimento em doentes com baixa estatura e doença celíaca, apesar de rara, foi comprovada em alguns estudos, passando nestes casos a terapêutica também pela administração de hormona de crescimento exógena.

A avaliação do crescimento em crianças com doença celíaca, bem como a investigação precoce deste diagnóstico em crianças com baixa estatura isolada, são fundamentais para que ocorra uma recuperação de crescimento estatural completo.

**Palavras-chave:** doença celíaca, baixa estatura, crescimento, crescimento de recuperação, déficit de hormona de crescimento, dieta sem glúten.

## Abstract

Celiac disease is a frequent disease in western world. It is estimated that one in every two hundred infants has this pathology. It is a severe immune-mediated enteropathy elicited by gluten and related proteins, that occurs in genetically predisposed individuals. The clinical manifestations can be classic with gastrointestinal symptoms or atypical which in pediatric age, short stature is an example. The atypical presentations are becoming more diagnosed with the most sensible and specific serological tests. The treatment of celiac disease is a lifelong gluten-free diet.

The aim of this review is to describe the principal influences of celiac disease in height growth, with evaluation of clinical, pathophysiological, diagnostics and therapeutic aspects.

A research in literature between 2006 and 2013 in *B-on* and *MedLine/PUBMed* data basis was performed, with the following key-words: celiac disease, short stature, growth, catch up growth, growth hormone deficiency, gluten free diet. All english articles with relevant information for this study were selected.

The pathogenesis of short stature associated with celiac disease is still unclear. The main factor seems to be malnutrition that results from general malabsorption. Moreover, hypogonadism and growth hormone can also contribute to short stature.

The rate of short stature in celiac disease varies between 42.3 and 85.7%, while celiac disease is a diagnosis in isolated short stature in 0.3 to 4.0% of individuals.

In short stature children, gluten-free diet compliance is important for growth recovery. Early diagnosis is also determinant for a complete catch-up growth. The best time for diagnosis to avoid short stature in adult age is controversial. Different authors describe ages less than 2, 4 and 9 years. Implications in late diagnosis, sometimes in adult age, in

final height are controversial. Some studies have also shown that a delay of bone age at the time of the diagnosis allows a better final height after introduction of a gluten-free diet.

Although rare, association between growth hormone deficiency and short stature patients with celiac disease is described, and administration of exogenous growth hormone is needed in these cases.

The evaluation of the growth in patients with celiac disease as well as the early investigation of this diagnose in children with isolated short stature are necessary for a complete catch up growth.

**Key-words:** celiac disease, short stature, growth, catches up growth, growth hormone deficiency, gluten free diet.

## Introdução

A Doença Celíaca (DC) é uma doença com elevada prevalência, que pode surgir em qualquer idade, apresentando uma grande variabilidade de manifestações clínicas. No passado, a inexistência de testes de diagnóstico sensíveis e específicos levou a crer que a DC apenas se apresentava com clínica gastrointestinal, sendo a diarreia o sintoma major e clássico da doença. No entanto, atualmente com o desenvolvimento de novos testes serológicos, de maior validade, pôde verificar-se que existem outros quadros clínicos associados, considerando-se a baixa estatura (BE) a manifestação atípica isolada mais comum em idade pediátrica.<sup>1</sup>

A fisiopatologia da DC ainda permanece pouco esclarecida. No entanto, sabe-se que existe uma agressão à mucosa intestinal resultante da exposição ao glúten com consequente atrofia das vilosidades que proporciona uma síndrome de má absorção generalizada.<sup>2</sup> Esta, condicionando malnutrição, será o principal mecanismo para o desenvolvimento de BE. No entanto, outros fatores como o hipogonadismo e défices de hormona de crescimento parecem estar também implicados.

O diagnóstico da DC é realizado através do rastreio serológico, nomeadamente pelo anticorpo antitransglutaminase (anti-tTG), e é confirmada pela histologia específica de tecido obtido por biópsia do intestino delgado.<sup>3</sup> O desenvolvimento de testes sensíveis e específicos na deteção destes anticorpos, torna o rastreio desta doença mais fácil, especialmente em casos atípicos. Mesmo assim, considera-se atualmente que a DC permanece subdiagnosticada. Os estudos de custo benefício de rastreios populacionais universais não se mostraram suficientemente motivadores pelo que não são aplicados.<sup>2</sup>

O único tratamento disponível consiste na dieta sem glúten (DSG) para toda a vida. O cumprimento da dieta é fundamental para garantir um adequado crescimento e prevenção de potenciais complicações da doença.

Os fatores que determinam o potencial de crescimento são os genéticos, os endócrinos e nutricionais que farão o seu papel num meio orgânico com equilíbrio homeostático. Nos dois primeiros anos de vida este depende sobretudo das hormonas tiroideias e da nutrição, assumindo a hormona de crescimento um papel preponderante após este período. Na adolescência são as hormonas sexuais a ter um papel relevante sobretudo na maturação óssea.<sup>4</sup>

O crescimento é um parâmetro de avaliação fundamental nas crianças com DC, já que a malabsorção pode compromete-lo, nomeadamente no que respeita à estatura final. Por outro lado, perante uma BE isolada, a DC deverá ser sempre investigada, tendo em conta a estatura alvo familiar da criança. A associação com outras patologias que cursam com BE, como o défice de hormona de crescimento ou cromossomopatia como o Síndrome de Turner, também poderão estar associadas.<sup>5-8</sup>

Atualmente existem dúvidas sobre as implicações da idade de diagnóstico e introdução da DSG, no crescimento de recuperação e na estatura final dos doentes celíacos.

Pretende-se com esta revisão analisar a relação da DC com a BE, quais os fatores que poderão interferir com o crescimento da criança, bem como a influência da doença na estatura final em adulto.

## Material e Métodos

No âmbito desta revisão efetuou-se uma pesquisa da literatura entre 2006 e 2013 nas bases de dados eletrônicas *B-on*, *MedLine/ PUBMed* sobre a doença celíaca e crescimento. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave: *celiac disease* (doença celíaca), *short stature* (baixa estatura), *growth* (crescimento), *catch up growth* (crescimento de recuperação), *growth hormone deficiency* (défice de hormona de crescimento), *gluten free diet* (dieta sem glúten). Foram identificados 178 artigos, sendo depois selecionados apenas os escritos em inglês e que apresentassem pertinência e qualidade científica relevante de acordo com os objetivos propostos para este estudo. Foram igualmente incluídos outros artigos referenciados na bibliografia destes últimos com informação científica relevante adicional.

## A Doença celíaca

A DC é uma patologia muito frequente, sendo a prevalência na Europa de 1 para 200. Trata-se duma doença autoimune, secundária à intolerância ao glúten, ou proteínas semelhantes a este, que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos.<sup>9,10</sup> Os genes responsáveis por esta predisposição são o anticorpo leucocitário humano DQ2 (HLA-DQ2) e o anticorpo leucocitário humano (HLA-DQ8), presentes em todos os doentes, sendo o primeiro o mais frequente, presente em 90 a 95% dos casos.<sup>1, 9-15</sup>

A DC clássica, caracterizada por manifestações gastrointestinais, é diagnosticada geralmente numa faixa etária mais precoce, entre os 7 e os 13 meses de idade após introdução do glúten na dieta. Pelo contrário, formas atípicas, são diagnosticadas mais tarde sobretudo entre os 5 e os 13 anos, mas também em idade adulta. Nestas últimas, pode estar presente sintomatologia gastrointestinal menos habitual - náuseas, vômitos, dor abdominal recorrente – ou manifestações extraintestinais como BE, atraso na puberdade ou anemia por défice de ferro. Por último, a forma silenciosa que é diagnosticada mais na faixa dos 7 aos 13 anos, em contexto do rastreio sistemático em crianças com familiares de primeiro grau com a doença ou que apresentam patologias de risco como a Trissomia 21, Síndrome de Turner e diabetes mellitus tipo 1 (DM 1).<sup>14</sup> Os fatores de risco para DC estão resumidos na Tabela 1. A anemia ferropénica, o défice seletivo de IgA, o aumento da atividade da aminotransferase (na doença hepática) estão mais associados a formas clássicas da doença enquanto que, a patologia da tiróide está mais associada a formas atípicas e a DM 1 à forma silenciosa.

A forma de apresentação mais comum é a clássica presente em 51.3% a 60.6% dos casos, depois a atípica, em 33.3% a 37.6%, e, por último, a silenciosa em 1.8% a 15.4% dos casos.<sup>14,16,17</sup>

Além da predisposição genética, a idade de introdução do glúten, é um fator de risco determinante para o desenvolvimento da DC. A introdução antes dos três meses de idade leva a um desenvolvimento mais rápido de DC, do que quando introduzido entre os quatro e os seis meses de idade. Uma introdução de glúten após os sete meses aumenta o risco de vir a desenvolver DC mais tarde na vida adulta.<sup>18</sup>

Estudos comprovaram também que o tipo de parto tem influência na incidência da DC. Um estudo retrospectivo que incluiu 1950 crianças<sup>19</sup> demonstrou que crianças que nasceram por cesariana não planeada e ou prematuras têm mais frequentemente DC. Considerou-se que colonização bacteriana do intestino durante o parto e, conseqüentemente, a função da barreira epitelial e permeabilidade da mucosa intestinal têm grande importância no desenvolvimento da DC e pode não estar totalmente funcional nestes casos.<sup>20</sup>

O diagnóstico da DC é realizado através do rastreio serológico e confirmado pelo estudo histológico de tecido do intestino delgado obtido por biópsia.<sup>21</sup>

Os testes serológicos disponíveis são os anticorpos antitransglutaminase (anti-tTG), o antigladina (AGA) IgA ou IgG e o antiendomísio (EMA). O anti-tTG IgA apresenta sensibilidade de 90 a 98% e especificidade de 95 a 97% e é o único que isoladamente tem um valor de preditivo positivo de 100%. Este é o recomendado para o rastreio inicial de DC. No entanto, é preciso quantificar os níveis de IgA uma vez que este déficit pode levar a falsos negativos. O AGA IgA tem uma sensibilidade de 70 a 85% e uma especificidade de 70 a 90%. O EMA e o anti-tTG IgA juntos apresentam uma sensibilidade superior a 95% e uma especificidade de 100%.<sup>25</sup>

Tabela 1. Fatores de Risco para a DC <sup>3,14, 21-24</sup>

Fator de Risco para DC	Risco Relativo (%)
Doença Autoimune Hepática	13.5
Familiar de primeiro grau	10.0
Síndrome de Williams	9.5
Diabetes melitus tipo 1	6.0
Síndrome de Turner	6.0
Trissomia 21	5.5
HLA-DQ (HLA-DQA1*05, DQB1*02)	5.5
Doença Autoimune da Tireoide	3.0
Deficiência seletiva de IgA	3.0
Artrite Idiopática Juvenil	1.5

Foi demonstrado que <sup>5,8</sup>, os anticorpos anti-tTG e EMA se correlacionam bem com a atrofia das vilosidades intestinais na biópsia em doentes não tratados (com sensibilidades de cerca 89% e especificidade de 94%), apesar de tal não se ter claramente evidenciado em outros estudos <sup>26</sup>.

De acordo com os critérios de Marsh, a histologia da biópsia de intestino delgado pode ser classificada em quatro tipos: 0 que corresponde a uma mucosa normal mas com lesões pré-infiltrativas; 1 igualmente uma mucosa normal mas com infiltração leucocitária epitelial e lesões infiltrativas; 2 que corresponde a uma mucosa com criptas hipertróficas com infiltração leucocitária epitelial e lesões hiperplásticas e, por último, o 4 com uma mucosa lisa e com lesões destrutivas. No seu estudo foi evidenciado que os dois primeiros

estádios foram os mais frequentemente detetados, ambos em 42.9% dos casos, levando a crer que o diagnóstico da DC tem vindo a ser cada vez mais precoce.<sup>26</sup>

Alguns autores defendem que o anti-tTG de um modo isolado seria sensível para o diagnóstico de DC e, assim, um bom método não invasivo a ser usado no futuro.<sup>8</sup> Porém, ainda não existe unanimidade perante a aplicação única de testes serológicos e o diagnóstico desta patologia continua a incluir o resultado histológico da biópsia intestinal como *gold standart*.<sup>3,21</sup>

O tratamento da DC consiste numa dieta sem glúten. Porém, e apesar da retirada de glúten da dieta, 30% de todos os doentes não ficam assintomáticos e 5% desenvolvem DC refratária.<sup>27</sup>

Várias são as complicações relacionadas com a terapêutica ineficiente da DC a longo prazo. A osteoporose, as doenças autoimunes e as neoplasias são alguns exemplos.<sup>5,10,11</sup>

## Fisiopatologia Da Baixa Estatura na Doença Celíaca

A patogenia da BE associada à DC permanece ainda pouco clara. A insuficiente absorção generalizada, com conseqüentemente malnutrição julga-se que seja o fator mais determinante. O hipogonadismo e alterações na hormona de crescimento registados em alguns casos parecem poder também contribuir para a BE.<sup>28</sup>

Esta patologia é uma das doenças mais bem caracterizadas do sistema imunitário. Segundo estudos realizados<sup>11</sup> está provado que todos os pacientes afetados apresentam uma predisposição genética com positividade para HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 e se caracterizam pela apresentação de autoanticorpos altamente específicos e sensíveis contra a enzima transglutaminase tecidual humana. Esta enzima tem um papel central na patogenia da DC uma vez que potencia a imunogenicidade dos péptidos imunogénicos do glúten através da desaminação. Nos doentes com DC, o glúten, uma proteína álcool-solúvel, ingerido na dieta diária não é totalmente degradado pelas enzimas gastrointestinais e os seus péptidos atravessam o epitélio da mucosa do intestino delgado. Neste local, estes péptidos são apresentados às células apresentadoras de antígenos, em HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 positivos, estimulando assim as células T específicas (citotóxicas e *helper*).<sup>29</sup> Estas células ativadas na lâmina própria no interior do epitélio são citotóxicas levando à apoptose dos enterócitos, atrofia e remodelação da mucosa e, conseqüentemente, à malabsorção.<sup>30,31</sup> Porém, existem autores que afirmam que estas alterações não ocorrem em toda a mucosa intestinal, sugerindo que existe um trato intestinal mais distal com mucosa normal, com a funcionalidade intacta que compensa a disfunção da mucosa proximal. Um dado a favor desta hipótese é a constatação de doentes com DC e DM 1 que não apresentam défices de absorção de glicose.<sup>32</sup>

Este processo patológico leva não só a malnutrição calórica e proteica como também a déficit de absorção de cálcio, vitamina D e zinco.<sup>5,33</sup> Um estudo recente <sup>34</sup> conclui que existem outros défices vitamínicos e minerais na altura do diagnóstico da DC como os de vitamina A, B6, B12, ácido fólico, ferro e/ou ferritina, entre outros. Estes défices são naturalmente determinantes para uma evolução estatural inadequada.

Por outro lado, a exclusão de glúten da dieta modifica o regime alimentar expondo as crianças com DC a um desequilíbrio nutricional. Este desequilíbrio pode ser agravado nos casos de baixo estatuto socioeconómico especialmente evidente em países em vias de desenvolvimento onde existe uma carência alimentar que praticamente invalida a possibilidade duma DSG rigorosa.<sup>7</sup>

O hipogonadismo, com baixos níveis circulatórios de gonadotrofinas e testosterona que atenuam mais o pico de massa óssea e conseqüentemente inibem o início da puberdade, pode também ser uma causa da BE na DC.<sup>28</sup> Neste sentido, alguns autores <sup>35</sup> evidenciam que, os níveis séricos basais de hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteínica (LH) e de testosterona plasmática e livre estão mais elevados em doentes celíacos não tratados enquanto que, os níveis de dihidrotestosterona estão reduzidos, indicando uma resistência androgénica. Considera-se ainda que existe uma desregulação pituitária da função gonadal como parte integrante de distúrbio dos mecanismos regulatórios da função endócrina associado à DC.

Relativamente à hormona de crescimento, sabe-se que são múltiplas as alterações que surgem durante a fase ativa da doença. Parece existir uma resistência aumentada a estas por parte do organismo e a níveis circulatórios de IGF-1 mais baixos que o normal, o que contribuiu para uma diminuição da velocidade de crescimento desde a infância até à puberdade, como será discutido mais adiante.<sup>7,36</sup>

## Doença Celíaca e Baixa Estatura

A BE é definida como estatura abaixo do percentil 5 ou com mais de dois desvios padrão abaixo da média. É importante ter em conta a estatura familiar da criança para distinguir uma BE familiar de uma patológica.<sup>22</sup>

A BE pode surgir na DC com manifestações típicas ou ser uma forma de apresentação isolada (DC atípica).

Casos de diagnóstico tardio de DC, com apenas BE como manifestação, têm vindo cada vez mais a ser descritos, pela realização de rastreio de DC de forma mais sistemática.<sup>7</sup>

A precocidade dos sintomas é um fator determinante da estatura de pacientes não tratados e tem uma variação de acordo com o género. Embora não sendo estatisticamente significativo, um estudo retrospectivo<sup>32</sup> revelou que a estatura do género masculino com sintomas gastrointestinais durante a infância está abaixo da média dos da população em geral e acima dos que não apresentam sintomatologia gastrointestinal. Outra conclusão interessante deste estudo é a de que a idade com que se inicia a DSG não apresenta qualquer influência na estatura final adulta, não havendo correlação entre o aumento da estatura e a idade com se inicia a DSG.

Na presença de BE na criança é fundamental investigar todas as causas possíveis. Após exclusão de BE familiar, deverão ser consideradas alterações a nível dos eixos hormonais (nomeadamente hormona de crescimento e tiróide), síndromes genético, terapêuticas em curso, como corticoterapia ou até mesmo dieta com défices nutricionais importantes. As doenças crónicas são também uma causa frequente, incluindo-se nestas a DC. É importante ter em conta que, a DC deve ser sempre considerada em crianças com BE,

especialmente se a estatura for três desvios padrão inferior à média para o sexo e a idade e mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais.<sup>37</sup>

Um estudo prospetivo<sup>8</sup> que incluiu 176 crianças com BE, demonstrou que 27 crianças (15.3%) apresentavam DC, sendo esta a etiologia mais frequente da BE na criança entre os 10 e 15 anos de idade.

Noutro trabalho<sup>5</sup> em 104 crianças com BE idiopática, 33.6% apresentavam DC. Destas, que apresentavam DC, 85.7% apresentavam BE, 37.1% diarreia e em 8.6% estavam presentes dor e distensão abdominal.

Alguns autores<sup>14</sup> estudaram 40 crianças com DC cuja sintomatologia principal era a diarreia crónica, fazendo a BE parte doutros sintomas menos comuns (*Tabela 2*).

Um estudo prospetivo<sup>13</sup>, em que se realizou rastreio de DC numa amostra de 1985 crianças revelou que crianças com anticorpos anti-tTG e EMA positivas, independentemente da presença ou ausência de clínica associada, tendem a apresentar frequentemente BE, baixo peso e IMC, quando comparadas com grupo controlo, não sendo, no entanto, estas diferenças significativas.

Foram vários os estudos realizado no que diz respeito à prevalência da DC nas crianças com BE. Em 1314 doentes com BE com idades entre os 1 e 18 anos<sup>38</sup>, 0.3% apresentaram DC. Outro estudo<sup>39</sup>, retrospectivo e numa amostra de 104 crianças com BE mostrou que 4.0% eram doentes celíacos. Ainda, um terceiro estudo<sup>40</sup> que contava com 169 crianças com BE apresentou uma taxa de celiaquia em 3.6% dos casos.

Tabela 2. Prevalência da diferente sintomatologia dos doentes com DC. (\*) Todos os doentes para serem admitidos neste estudo tinham de apresentar inicialmente BE.

	Sintoma principal	Sintoma secundário	Outros sintomas associados
<i>Hashemi J et al.</i> <sup>5</sup> 2008	BE 85.7%	Diarreia 37.1%	Dor e Distensão abdominal 8.6%
<i>Bhadada, S. K et al.</i> <sup>8</sup> 2008	BE 100.0% (*)	Anemia 88.0%	Perda de Peso 80.3% Diarreia 69.2% DM 1 3.8%
<i>Iwanczak B et al.</i> <sup>14</sup> 2013	Diarreia crónica 90.0%	Dor Abdominal 75.0%	Fracasso no Crescimento 65.0% BE 42.3% Distensão abdominal 40.0%

Assim sendo, a persistência da exposição ao glúten pode condicionar alterações permanentes no crescimento, pelo que este deve ser sempre vigiado no seguimento da doença.<sup>41</sup>

## O Crescimento de Recuperação após o Diagnóstico

A velocidade de recuperação é definida como sendo um crescimento rápido e compensatório durante a reabilitação de um déficit nutricional anterior ou doença. Durante a velocidade de recuperação, uma criança pode aumentar em altura até quatro vezes mais que a média para a sua idade cronológica. À medida que a criança se aproxima da estatura geneticamente determinada, a velocidade de crescimento reduz.<sup>7</sup>

Tal como já referido em capítulos anteriores, crianças com celiaquia apresentam insuficiente absorção generalizada, com défices nutritivos na altura do diagnóstico. Sabe-se que a implementação de uma DSG requer uma boa adesão para otimizar o potencial crescimento. Após a introdução da DSG, a grande maioria dos doentes celíacos apresenta um crescimento de recuperação. Um estudo<sup>8</sup> prospetivo em 176 crianças com DC e BE, evidenciou que estas após o diagnóstico e ainda sem tratamento apresentavam uma velocidade de crescimento de  $2.9 \pm 0.49$  cm/ano. Após o tratamento com DSG, cálcio (500 mg/dia), vitamina D (300 000U de colecalciferol a cada 3 meses), ferro e suplemento vitamínico incluindo ácido fólico e vitamina B12, a velocidade de crescimento aumentou para  $8.9 \pm 2.2$  cm/ano num período de tempo de seguimento de 6 a 9 meses. Esta velocidade de crescimento, é superior à média observada nas crianças saudáveis da população geral. Estes fatos remetem para a convicção de que os doentes celíacos, para além da DSG necessitam de terapêutica com suplementos vitamínicos para compensar o síndrome de má absorção generalizado e, uma vez que as histologias destes doentes não normalizam completamente, a terapêutica suplementar deverá, ser realizada a vida inteira.

Em 50 crianças com idades entre 2 e 10 anos, seguidas quatro anos<sup>7</sup>, demonstrou-se que existe um aumento significativo da estatura e do peso sempre que é instituída uma DSG. No entanto, o peso sendo uma variável mais sensível e mais rapidamente modificável,

aumenta mais rapidamente quando comparado com a estatura, onde só mais tardiamente se verifica o benefício. Estes dados demonstram que existe um aumento transitório do IMC durante o primeiro ano de terapêutica com DSG, acabando este depois por normalizar. Além da DSG e suplementação, é determinante para o crescimento de recuperação nas crianças com DC a idade de diagnóstico, a idade óssea na altura do diagnóstico, o género e a presença ou não de distúrbios endócrinos associados.

Estudos demonstraram que quando o diagnóstico de DC é precoce, a introdução da DSG promove uma aceleração na taxa de crescimento no primeiro ano de dieta e a estatura normal é alcançada no prazo de 2 a 3 anos.<sup>10</sup> Existe evidência de que crianças diagnosticadas depois dos 4 anos de idade evidenciam um crescimento de recuperação incompleto e mais lento que os outros doentes. Embora nos adolescentes o percentil da estatura não seja diferente do da população geral.<sup>32</sup> Outros autores<sup>7</sup> afirmam que a velocidade de recuperação só é completa quando o diagnóstico e introdução da DSG ocorrem antes dos dois anos de idade. Crianças diagnosticadas após esta idade, apresentam uma velocidade de recuperação incompleta e têm, conseqüentemente, BE em adultos. Foi também demonstrado que a recuperação da estatura na DC ocorre em crianças diagnosticadas antes dos nove anos de idade apesar de doentes diagnosticados após os dois anos de vida tenderem a manter uma ligeiramente inferior à média.<sup>42</sup>

O problema estatural torna-se mais complexo quando a apresentação da doença está associada a sintomas não gastrointestinais uma vez que, o diagnóstico é feito mais tardiamente. No entanto, uma percentagem considerável de doentes com DC apresenta uma histologia com mucosa intestinal lisa apesar de estatura aparentemente normal. De acordo com um estudo realizado<sup>43</sup> em 42 crianças com DC, 72.0% na altura do diagnóstico apresentavam uma histologia IIIb segundo a classificação de Marsh e, as restantes 28.0%, IIIa. Estas crianças, após introdução de uma DSG apresentavam uma velocidade de

recuperação com aumento do peso e estatura mas sem normalização, apenas melhoria, da histologia após 5 anos de tratamento. Revelando estes dados que não existe relação entre o crescimento de recuperação e a normalização da biópsia intestinal.

Estudos mostraram que a presença de um atraso da idade óssea ao diagnóstico permite uma melhor recuperação da estatura alvo após introdução de DSG. Um estudo<sup>44</sup> onde foi avaliada a estatura final de 290 doentes, e cujo diagnóstico foi realizado antes e após os 18 anos de idade, mostrou que doentes não tratados apresentam uma velocidade de crescimento inferior mas mantêm, no entanto, o seu potencial de crescimento devido ao atraso que ocorre na maturação óssea. O início da introdução da DSG é importante, pois existe um considerável aumento da velocidade de crescimento e ainda maior da maturação óssea nessa altura. Porém, estes estão dependentes do potencial de crescimento. Assim, em diagnósticos mais tardios pode perder-se a oportunidade de crescimento estatural. Crianças em cuja DC tenha sido diagnosticada devido a BE, alcançam a sua estatura alvo se existir um atraso da idade óssea na altura do diagnóstico.

Após iniciarem uma DSG, o aumento acentuado na velocidade de crescimento é evidente especialmente durante o primeiro ano de restrição de glúten. Porém, a velocidade de recuperação nem sempre é completa, provavelmente devido à marcada aceleração da maturação óssea.<sup>28</sup> Quanto mais tarde se realizar o diagnóstico, por exemplo, na puberdade, maior serão as repercussões na estatura final uma vez que existe o risco de a maturação óssea ocorrer antes de crescimento de recuperação completo.<sup>11</sup>

Em 129 doentes celíacos, outro trabalho<sup>32</sup> concluiu que a má absorção tem maior influência na estatura adulta no género feminino que no masculino, mesmo havendo um diagnóstico precoce. Noutro estudo, verificou-se que um atraso na idade de diagnóstico pode

levar a uma estatura adulta inferior no género masculino, não apresentando qualquer influência na estatura do género feminino<sup>44</sup>.

Relativamente à estatura final dos doentes com DC, os estudos não são concordantes.

Um estudo realizado na Universidade de Copenhaga<sup>45</sup> que incluiu 160 doentes, comparou a estatura em adulto dos doentes com DC que foram submetidos a uma DSG, com a estatura dos indivíduos da população em geral com a mesma idade e concluiu que a DC não influencia a altura final alcançada em adulto. Por outro lado, os autores dum estudo retrospectivo<sup>46</sup> que incluiu 184 doentes, concluíram que tanto homens, quanto mulheres eram mais baixos que os controlos.

Crianças cujo crescimento de recuperação seja incompleto poderão ter por detrás algumas anormalidades endocrinológicas, como o DHC.<sup>17</sup> Num estudo<sup>47</sup> verificou-se que o crescimento de recuperação não ocorre em metade dos pacientes, possivelmente devido a uma co-existência de défice de hormona de crescimento, o que sugere que doentes não tratados e diagnosticados em idade adulta possivelmente terão uma estatura reduzida em comparação com doentes cujo diagnóstico e tratamento foi realizado enquanto criança. Noutros estudos<sup>44,46</sup>, esta hipótese só é suportada no género masculino e é defendido que crianças com DC não tratadas podem compensar as suas alturas durante a puberdade apesar do atraso de crescimento prévio.

## **A Baixa Estatura na Doença Celíaca e o déficit de Hormona de Crescimento**

A hormona de crescimento, ou somatotrofina, é uma hormona de extrema importância no processo de crescimento. É secretada em picos diários pela hipófise anterior e a sua principal função é permitir o ganho estatural durante a infância e adolescência. Estimula a produção do fator de crescimento do tipo insulina 1 (IGF-1) bem como, a divisão e multiplicação dos condrócitos e da cartilagem, principalmente nas extremidades dos ossos longos, proporcionando o crescimento ósseo.

Em amostras com BE isolada, o déficit de hormona de crescimento (DHC), está presente em 0.02% a 0.03% dos casos.<sup>11</sup> Porém, a causa mais frequente de BE, é a DC (33.6%).<sup>5,10</sup>

A associação de DHC em doentes com BE e DC, apesar de rara, foi comprovada, sendo a prevalência de 0.23%, como revela um estudo multicêntrico, retrospectivo onde foram incluídas 7066 crianças com BE, entre os 2 e os 14 anos.<sup>11</sup>

A coexistência de DC e DHC pode levar a uma falha de resposta em termos de crescimento de recuperação, uma vez que o tratamento poderá ser só dirigido a uma das patologias.

A patogénese da associação entre DC e DHC é ainda pouco clara.<sup>10,11,47</sup> Existe evidência que na fase ativa da DC, 69.0% das crianças apresentam o pico da hormona de crescimento dois desvios padrão abaixo da média. Ainda foi demonstrada a existência de baixos níveis de IGF-1, resistentes à terapêutica com hormona de crescimento exógena, em doentes celíacos que não apresentavam DHC e que só normalizaram após a introdução da DSG.<sup>48</sup> Já durante a fase inicial do crescimento de recuperação, os níveis séricos de IGF-1 estão aumentados.<sup>49</sup> Porém, parece ser pouco provável que este seja o mecanismo que

explique o crescimento de recuperação. É importante ter em conta que o estado nutricional afeta a secreção de IGF-1.<sup>10</sup>

As crianças com DC confirmada e BE que não apresentam um crescimento de recuperação após doze meses da introdução da DSG, podem necessitar da administração de hormona de crescimento exógena.<sup>47</sup>

Um estudo prospetivo<sup>49</sup> que incluiu 14 crianças com DC e DHC sem crescimento de recuperação após introdução de DSG e serologias negativas superior a 12 meses, mostrou que a velocidade de crescimento aumentou significativamente nos primeiros três anos de terapêutica de substituição com a hormona de crescimento, confirmando que a ausência de um crescimento de recuperação, após a introdução de DSG, não seria causada por um défice nutricional mas sim por uma diminuição da secreção da hormona de crescimento e do IGF-1.

Um outro estudo italiano que inclui 61 crianças entre os 6 e os 12 anos<sup>47</sup> demonstrou que doentes com DC e DHC, após terapêutica de substituição com hormona de crescimento durante 2-3 anos, obtêm a normalização dos níveis secretórios de hormona de crescimento e a terapêutica de substituição pode ser abandonada. Com estes dados, surge a hipótese de que apenas alguns doentes apresentam DHC real associado à DC, enquanto que, a grande maioria, provavelmente, tem apenas um défice de hormona de crescimento transitória.

Em suma, a avaliação da hormona de crescimento deve ser feita em doentes que não apresentam velocidade de recuperação após um ano da introdução da DSG com adesão máxima comprovada e, no caso de comprovado o défice desta hormona, deve ser iniciada a terapêutica com hormona de crescimento exógena em conjunto com DSG.<sup>17</sup> De uma forma geral, a associação de DHC e DC é caracterizado pela reduzida velocidade de crescimento, atraso na idade óssea e secreção de hormona de crescimento atenuada após estímulos farmacológicos. Em alguns casos, a velocidade de crescimento compensatória é parcial o

que pode sugerir um déficit nutricional persistente ou então uma marcada aceleração da maturação óssea. Nestes pacientes também está indicada a terapêutica com hormona de crescimento exógena.

Quanto à forma de avaliar uma BE isolada, pode inicialmente realizar-se os testes de diagnóstico de DC e, se positivos, introduzir a DSG e aguardar que ocorra o crescimento de recuperação. Se este não acontecer no prazo de um ano, deve-se pedir o estudo da hormona de crescimento. Outra forma de avaliar a BE da criança, e a mais frequentemente usada na prática clínica, é realizar logo de início todos os exames complementares, quer os de diagnóstico de DC, quer os de DHC.

## Discussão e Conclusão

Nos últimos 20 anos tem-se verificado um aumento da prevalência da DC a nível mundial. Este fato deve-se ao desenvolvimento e aplicação de novos e melhores testes serológicos de diagnóstico bem como à consciencialização da população geral e dos profissionais de saúde para o problema. No entanto, continua a ser uma doença subdiagnosticada sobretudo quando a forma de apresentação é atípica.

A BE pode estar presente na DC típica, ou ser uma manifestação isolada, sendo a apresentação atípica mais frequente em idade pediátrica. No último caso, o seu diagnóstico é geralmente realizado mais tardiamente.

A fisiopatologia da BE associada a DC continua incompletamente compreendida. A malabsorção generalizada leva a má nutrição com défices vitamínicos e de oligoelementos que comprometem o crescimento. Os baixos níveis de gonadotrofinas e testosterona, presentes no hipogonadismo por vezes associado à DC, podem igualmente justificar a BE na DC.<sup>7,22</sup> Alguns estudos mostram também alterações da HC, como uma resistência aumentada a esta hormona na fase ativa da DC ou níveis circulatórios de IGF-1 baixos.

O cumprimento da DSG é fundamental para o crescimento de recuperação. Este pode ser completo ou incompleto, dependendo da idade de diagnóstico. Muitos autores afirmam que um diagnóstico com implementação da DSG precoce permite uma velocidade de recuperação completa, não alterando a estatura final adulta. No entanto, não se conseguiu evidenciar o quão precoce esse diagnóstico deve ser. Para alguns autores, este deve ser idealmente antes dos dois anos de idade pois crianças diagnosticadas após esta idade vão apresentar uma velocidade de recuperação incompleta com BE em adultos. Outro factor importante para que a estatura alvo seja atingida, parece ser a existência dum atraso na maturação óssea à data do diagnóstico.<sup>11,44,50</sup>

Crianças que apresentem uma maturação óssea acelerada, não terão tanto potencial de crescimento após a introdução da DSG e por isso, serão mais baixas. Por outro lado, existem também estudos que revelam que a DC não influencia a estatura na idade adulta, sugerindo que, doentes não tratados tem uma velocidade de crescimento mais lenta mas mantêm o seu potencial de crescimento dada a maturação óssea também estar lentificada.<sup>45</sup>

Em doentes que não apresentam o crescimento compensatório após a implementação duma dieta sem glúten, deve ser investigada a adesão a esta dieta, seguida de uma avaliação endocrinológica de forma a excluir deficiência de hormona de crescimento.

Apesar de a associação de DC e DHC, ser rara (0.23%),<sup>11</sup> nestes casos é necessário uma terapêutica conjunta com hormona de crescimento exógena e DSG. Em alguns casos, após 2 a 3 anos de terapêutica de substituição com hormona de crescimento, a secreção desta parece normalizar indicando que poderá estar presente um DHC transitório. Por outro lado, há registo de doentes celíacos com BE que apresentaram uma secreção de hormona de crescimento normal com níveis de IGF-1 baixos que, geralmente, normalizam após a introdução da DSG.<sup>10</sup>

A associação entre BE e DC é frequente e deve ser sempre cuidadosamente estudada para que possa ocorrer uma otimização do crescimento estatural.

## Agradecimentos

Faço aqui menção a algumas pessoas que contribuíram para que a elaboração deste trabalho fosse feita com sucesso. Assim agradeço:

À Dr<sup>a</sup> Raquel Soares pela orientação desta revisão e pela disponibilidade e simpatia constantes demonstradas durante o período de elaboração.

À Prof. Doutora Guiomar Oliveira, na qualidade de coorientadora, pelo tempo dedicado à revisão deste trabalho e pelas sugestões e orientações dadas.

À minha Família pelo apoio incondicional.

## Bibliografia

1. Carbone, M. C., Pitzalis, G., Ferri, M., Nenna, R., Thanasi, E., Andreoli, A., Bonamico, M. (2003). Body composition in coeliac disease adolescents on a gluten-free diet: a longitudinal study. *Acta diabetologica* Vol. 40 Suppl 1, pp. 171–173.
2. Norström, F., Lindholm, L., Sandström, O., Nordyke, K., & Ivarsson, A. (2011). Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterology*, 11, 118.
3. Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., Zimmer, K. P. (2011). ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease in Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 54, 1.
4. Mota, H. Carmona da, et al., (2000). Lições de Pediatria. Coimbra: Serviços de Acção Social da Universidade de Coimbra.
5. Hashemi, J. (2008). Prevalence of celiac disease in Iranian children with idiopathic short stature. *World Journal of Gastroenterology*, 14(48), 7376.
6. Bhadada, S. K., Bhansali, A., Ravikumar, P., Kochhar, R., Nain, C. K., Dutta, P., & Lal, S. (2011). Changing scenario in aetiological profile of short stature in India-growing importance of celiac disease: a study from tertiary care centre. *Indian Journal of Pediatrics*, 78, 41–44.
7. Patwari, A. K., Kapur, G., Satyanarayana, L., Anand, V. K., Jain, A., Gangil, A., & Balani, B. (2005). Catch-up growth in children with late-diagnosed coeliac disease. *The British Journal of Nutrition*, 94, 437–442.

8. Bhadada, S. K., Bhansali, A., Kochhar, R., Menon, A. S., Sinha, S. K., Dutta, P., & Nain, C. K. (2008). Does every short stature child need screening for celiac disease? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23, e353–e356.
9. Nemet, D., Raz, a, Zifman, E., Morag, H., & Eliakim, a. (2009). Short stature, celiac disease and growth hormone deficiency. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM*, 22(10), 979–83.
10. Bozzola, M., Giovenale, D., Bozzola, E., Meazza, C., Martinetti, M., Tinelli, C., & Corazza, G. R. (2005). Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association? *Clinical Endocrinology*, 62, 372–375.
11. Giovenale, D., Meazza, C., Cardinale, G. M., Sposito, M., Mastrangelo, C., Messini, B., Bozzola, M. (2006). The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children. *Clinical Medicine & Research*, 4(3), 180–3.
12. Carroccio, A., Vitale, G., Di Prima, L., Chifari, N., Napoli, S., La Russa, C., Notarbartolo, A. (2002). Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clinical Chemistry*, 48, 1546–1550.
13. Nusier, M. K., Brodtkorb, H. K., Rein, S. E., Odeh, A., Radaideh, A. M., & Klungland, H. (2010). Serological screening for celiac disease in schoolchildren in Jordan. Is height and weight affected when seropositive? *Italian Journal of Pediatrics*, 36, 1–6.
14. Iwańczak B, Matusiewicz K, & Iwańczak F. (2013). Clinical Picture of Classical, Atypical and Silent Celiac Disease in Children and Adolescents. *Advances in Clinical and Experimental Medicine : Official Organ Wroclaw Medical University*, 667–673.

15. Schuppan, D., & Zimmer, K.-P. (2013). The diagnosis and treatment of celiac disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, *110*, 835–46.
16. Kuloğlu, Z., Kirsacıoğlu, C. T., Kansu, A., Ensari, A., & Girgin, N. (2009). Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Medical Journal*, *50*, 617–623.
17. Troncone, R., & Kosova, R. (2010). Short Stature and Catch-up Growth in Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *51*(Suppl 3), S137–S138
18. Norris, J. M., Barriga, K., Hoffenberg, E. J., Taki, I., Miao, D., Haas, J. E. Rewers, M. (2005). Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, *293*, 2343–2351.
19. Decker, E., Engelmann, G., Findeisen, A., Gerner, P., Laass, M., Ney, D., Hornef, M. W. (2010). Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics*, *125*, e1433–e1440.
20. Stene, L. C., Honeyman, M. C., Hoffenberg, E. J., Haas, J. E., Sokol, R. J., Emery, L., Rewers, M. (2006). Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *The American Journal of Gastroenterology*, *101*, 2333–2340
21. Hill, I. D., Dirks, M. H., Liptak, G. S., Colletti, R. B., Fasano, A., Guandalini, S., Seidman, E. G. (2005). 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*, *40*, 1–19.
22. Shamir, R., Lerner, A., Shinar, E., Lahat, N., Sobel, E., Bar-or, R., Eliakim, R. (2002). The use of a single serological marker underestimates the prevalence of

- celiac disease in Israel: A study of blood donors. *American Journal of Gastroenterology*, 97, 2589–2594.
23. Whyte, L., Kotecha, S., Watkins, W., & Jenkins, H. (2014). Coeliac disease is more common in children with high socio-economic status. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 103, 289–294.
24. Corrao, G., Corazza, G. R., Bagnardi, V., Brusco, G., Ciacci, C., Cottone, M., Certo, M. (2001). Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: A cohort study. *Lancet*, 358, 356–361.
25. Alessandrini, S., Giacomoni, E., & Muccioli, F. (2013). Mass population screening for celiac disease in children: the experience in Republic of San Marino from 1993 to 2009. *Italian Journal of Pediatrics*, 39: 67.
26. Almarzooqi, S., Houston, R. H., & Prasad, V. (2013). Utility of tissue transglutaminase immunohistochemistry in pediatric duodenal biopsies: patterns of expression and role in celiac disease-a clinicopathologic review. *Pathology Research International*, 2013.
27. Akobeng, A. K., Ramanan, A. V, Buchan, I., & Heller, R. F. (2006). Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of Disease in Childhood*, 91, 39–43.
28. Collin, P., Kaukinen, K., Välimäki, M., & Salmi, J. (2002). Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocrine Reviews*, 23, 464–483.
29. Zimmer, K.-P., Fischer, I., Mothes, T., Weissen-Plenz, G., Schmitz, M., Wieser, H., Naim, H. Y. (2010). Endocytotic segregation of gliadin peptide 31-49 in enterocytes. *Gut*, 59, 300–310.
30. Schuppan, D., Junker, Y., & Barisani, D. (2009). Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology*. 137, 1912-33.

31. Junker, Y., Zeissig, S., Kim, S.-J., Barisani, D., Wieser, H., Leffler, D. a, Schuppan, D. (2012). Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *The Journal of Experimental Medicine*, 209, 2395–408.
32. Cacciari, E., & Corazza, G. (1991). What will be the adult height of coeliac patients? *European Journal of Pediatrics*. 150(6):407-9.
33. Sonti, R., & Lebwohl, B. (2013). Men with celiac disease are shorter than their peers in the general population. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25, 1033–1037.
34. Wierdsma, N. J., van Bokhorst-de van der Schueren, M. a E., Berkenpas, M., Mulder, C. J. J., & van Bodegraven, A. a. (2013). Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*, 5, 3975–92.
35. Farthing, M., REES, L., & Dawson, A. (1983). Male gonadal function in coeliac disease: III. Pituitary regulation. *Clinical Endocrinology*, 19(6), 661–71.
36. Barera, G., Beccio, S., Proverbio, M. C., & Mora, S. (2004). Longitudinal changes in bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten-free diet. *The American journal of clinical nutrition* , 79, 148–154
37. Dehghani, S. M., & Asadi-Pooya, A. A. (2008). Celiac disease in children with short stature. *Indian Journal of Pediatrics*, 75(2), 131–3
38. Majcher A., Bielecka-Jasiocha J., P. B. (2009). Analysis of reasons of short stature in own material. *Pediatric Endocrinol Diabetes Metab.*, 15(3), 152–6.
39. Al-Ruhaily AD, M. U. (2009). Short stature in Saudi Arabia: etiologic profile in adult endocrine clinic. *Niger J Med*, 18(3), 268–71.

40. Access, O. (2013). Causes of short stature identified in children presenting at a tertiary care hospital in Multan Pakistan. *Pak J Med Sci*, 29(1), 53–57.
41. Benson, B. C., Mulder, C. J., & Laczek, J. T. (2013). Anti-gliadin antibodies identify celiac patients overlooked by tissue transglutaminase antibodies. *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health : A Journal of Asia Pacific Medicine & Public Health*, 72(9 Suppl 4), 14–7.
42. Luciano A, Bolognani M, Di Falco A, Trabucchi C, Bonetti P & Castellar A (2002) Catch up growth and final height in celiac disease. *Pediatr Med Chir*, 24, 9–12
43. Yachha, S. K., Srivastava, A., Mohindra, S., Krishnani, N., Aggarwal, R., & Saxena, A. (2007). Effect of a gluten-free diet on growth and small-bowel histology in children with celiac disease in India. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(8).
44. Weiss, B., Skourikhin, Y., Modan-Moses, D., Broide, E., Fradkin, A., & Bujanover, Y. (2008). Is adult height of patients with celiac disease influenced by delayed diagnosis? *The American Journal of Gastroenterology*, 103, 1770–1774.
45. Bodé, S. H., Bachmann, E. H., Gudmand-Høyer, E., & Jensen, G. B. (1991). Stature of adult coeliac patients: no evidence for decreased attained height. *European journal of clinical nutrition* Vol. 45, pp. 145–149
46. Cosnes, J., Cosnes, C., Cosnes, A., Contou, J. F., Reijasse, D., Carbonnel, F., Gendre, J. P. (2002). Undiagnosed celiac disease in childhood. *Gastroenterol Clin Biol*, 26, 616–623.
47. Salardi, S., Cacciari, E., Volta, U., Santoni, R., Ragni, L., Elleri, D., Vaira, D. (2005). Growth and Adult Height in Atypical Coeliac Patients , With or Without Growth Hormone Deficiency, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 18(8), 769–776.

48. Iughetti, L., De Bellis, A., Predieri, B., Bizzarro, A., De Simone, M., Balli, F., Bernasconi, S. (2006). Growth hormone impaired secretion and antipituitary antibodies in patients with coeliac disease and poor catch-up growth after a long gluten-free diet period: a causal association? *European Journal of Pediatrics*, 165(12), 897–903.
49. Giovenale, D., Meazza, C., Cardinale, G. M., Farinelli, E., Mastrangelo, C., Messini, B., Bozzola, M. (2007). Growth hormone treatment in prepubertal children with celiac disease and growth hormone deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 45(4), 433–7.
50. Verkasalo, M. A., Raitakari, O. T., Viikari, J., Marniemi, J., & Savilahti, E. (2005). Undiagnosed silent coeliac disease: a risk for underachievement? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 40, 1407–1412.