

Rastreo da Doença Tiroideia Auto-imune e Doença Celíaca na Diabetes Mellitus Tipo I

L. Porto¹, A. Correia², A. Vaz², J. Lemos², P. Ribeiro², E. Nascimento³, F. Girão⁴

Unidade de Diabetes, Serviço de Medicina Interna I, Unidade de Viseu - Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal

1- Interna de Medicina Interna

2- Assistente Hospitalar

3- Assistente Graduada

4- Director de Serviço

Resumo

Introdução: A Diabetes mellitus tipo I (DM-I) associa-se frequentemente a outras doenças auto-imunes, constituindo a doença tiroideia auto-imune (DTAI) e a doença celíaca (DC) as mais comuns. Os dados portugueses sobre a prevalência destas doenças endócrinas são ainda limitados.

Objetivo: Determinar a prevalência da DTAI e da DC, nos doentes diabéticos tipo I da Unidade de Diabetes do Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

Material e Métodos: Estudo transversal de 126 doentes. Doseamento de anticorpos anti-tiroglobulina e anti-peroxidase tiroideia e de tirotropina, tiroxina e triiodotironina livres para diagnóstico e caracterização da DTAI. Doseamento do anticorpo anti-transglutaminase tissular IgA e de IgA total para rastreio da DC e realização de biopsia duodenal se autoimunidade positiva.

Resultados: Amostra: 126 diabéticos, 58,7% homens. A DTAI foi encontrada em 33,3% dos doentes, 4,0% com hipotiroidismo clínico, 3,2% com hipotiroidismo subclínico, 0,8% com hipertiroidismo e 25,4% com tiroidite sem disfunção. O anticorpo anti-transglutaminase tissular IgA foi positivo em 4 doentes, mas em apenas 2 se confirmou histologicamente, à data, DC.

Conclusões: Os resultados revelam uma prevalência, quer de DTAI quer da DC, superior à da população em geral, particularmente na DTAI. Quer a prevalência, quer a morbi-mortalidade que condicionam justificam o rastreio da DTAI e da DC na DM-I.

Abstract

Introduction: Type I diabetes mellitus is often associated with other autoimmune diseases; autoimmune thyroid disease and celiac disease are the most frequent. Portuguese data on the prevalence of these diseases in type I diabetics is still very limited.

Objectives: To determine the prevalence of autoimmune thyroid disease and celiac disease in the group of patients with type I diabetes mellitus followed in the Diabetes Unit of the Tondela-Viseu Hospital Center.

Material and Methods: Cross-sectional study of 126 type I diabetics. Determination of anti-thyroglobulin and anti-peroxidase antibodies, thyrotropin and free thyroxine and triiodothyronine for the diagnosis and characterization of autoimmune thyroid disease. Anti-tissue transglutaminase IgA antibody and total IgA were evaluated for celiac disease. Duodenal biopsy was solicited in cases of positive celiac disease autoimmunity.

Results: Sample size: 126 diabetics, 58,7% male. Autoimmune thyroid disease was found in 33,3% of patients, of whom, 4,0% had clinical hypothyroidism, 3,2% subclinical hypothyroidism, 0,8% hyperthyroidism and 25,4% thyroiditis without thyroid dysfunction. Anti-tissue transglutaminase IgA antibody was positive in 4 patients but histologically confirmed celiac disease was present in only two cases, to date.

Conclusions: The results reveal a greater prevalence of autoimmune thyroid disease and celiac disease than in the general population, particularly of autoimmune thyroid disease. In view of its prevalence and impact on quality of life, screening of these diseases should be conducted in all type I diabetics.

INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus tipo I (DM-I) é uma doença endócrina crónica comum ocorrendo em cada 1:300 indivíduos^(1,2). Caracteriza-se pela destruição das células β pancreáticas mediada pelas células T e pela produção de diversos anticorpos pancreáticos e parece resultar de uma complexa relação entre factores ambientais e genéticos. Os doentes diabéticos tipo I apresentam uma maior predisposição para o desenvolvimento de outras doenças auto-imunes órgão-específicas quando comparados com um mesmo grupo etário de população não diabética. De entre as diversas doenças des-

critas, a doença tiroideia auto-imune (DTAI) e a doença celíaca (DC) são as mais prevalentes. Na base desta associação parece estar um contexto genético comum para o qual contribuem genes HLA (*Human leukocyte antigen*) relacionados e não relacionados (Quadro I)⁽³⁾.

Quadro I - Genes mais frequentemente associados à Diabetes mellitus tipo I, doença celíaca (DC) e doença tiroideia auto-imune (DTAI).

| Gene | Doença associada |
|------------------|------------------|
| HLA | |
| DR3-DQ2, DR4-DQ8 | DM-I |
| DR3, DR5 | DTAI |
| DR3-DQ2 | DC |
| MIC-A | DM-I, DC |
| PTPN22 | DM-I, DTAI |
| CTLA-4 | DM-I, DTAI |

Correspondência:

Lénea Porto

Rua Dr. Alexandre Lucena e Vale, n.º 105, 2.º T

3500-072 Viseu - Portugal

Tlm.: +351 936130539

E-mail: leneaporto@gmail.com

A DTAI apresenta na DM-I uma prevalência 2 a 4 vezes maior do que na população em geral e que se estima variar entre os 15 e os 40%⁽³⁻⁵⁾. É portanto a doença endócrina auto-imune que mais frequentemente se lhe associa. O género feminino, uma maior idade e a presença de anticorpos anti-glutamato descarboxilase, para além dos factores genéticos já descritos, parecem conferir maior risco ao seu desenvolvimento⁽³⁻⁶⁾. Na DTAI existe produção de auto-anticorpos contra proteínas tiroideias específicas, a tiroglobulina, um componente fundamental no armazenamento das hormonas tiroideias e o antigénio microssomal da tiroide ou peroxidase tiroideia, uma enzima chave na produção hormonal⁽⁷⁾. A prevalência, nas crianças com DM-I, dos anticorpos anti-peroxidase tiroideia (anti-TPO) é estimada entre 10 e 29 %, a dos anticorpos anti-tiroglobulina (anti-TG) entre 8,7 a 14,4% e a da sua co-existência entre 5,9 a 7%^(4,8,9). Os doentes com anticorpos anti-tiroideus podem encontrar-se em eutiroidismo ou apresentar disfunção (8%) com hipotiroidismo clínico ou sub-clínico (2-5%) ou, mais raramente, com hipertiroidismo (1-2%)⁽¹⁰⁻¹²⁾.

A DC é uma enteropatia crónica sensível ao glúten com uma prevalência de cerca de 0,5% no global da população ocidental⁽¹³⁾. A prevalência da DC na DM-I é muito variável e consoante os estudos são aferidos valores no intervalo de 1 a 16%. Os estudos mais recentes, utilizando os anticorpos anti-transglutaminase tissular IgA e anti-endomísio, estabelecem a sua prevalência na DM-I entre 4 a 11%⁽¹⁴⁾. Parecem constituir-se como factores de risco para DC o sexo feminino e uma menor idade no diagnóstico da DM-I^(14,15). A DC pode condicionar sintomas gastro-intestinais, secundários a mal-absorção, como diarreia, obstipação, anorexia, dor/distensão abdominal e/ou vómitos. No entanto, na maioria dos casos, sobretudo após a idade pediátrica, o doente é assintomático ou apresenta sintomas mais ligeiros, menos valorizados pelo doente e pelo médico⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Podem chamar a atenção para esta possibilidade diagnóstica várias manifestações extra-intestinais como a anemia ferripriva, um baixo índice de massa corporal/baixa estatura, défices vitamínicos e um pior controlo metabólico com hipoglicemias frequentes⁽¹³⁻¹⁷⁾. Na maioria dos doentes (70-90%) o diagnóstico da DC ocorre após o diagnóstico da DM-I e é subsequente à realização de protocolos de rastreio⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. A evidência sugere que na ausência desses protocolos o diagnóstico é muitas vezes tardio⁽¹⁷⁾. O rastreio faz-se através da aferição dos anticorpos IgA anti-transglutaminase tissular ou anti-endomísio, excluindo-se défice de IgA. Os resultados positivos devem ser confirmados através de biópsia duodenal. A histologia da DC é caracterizada por diferentes graus de atrofia das vilosidades, na maioria dos casos existe uma atrofia vilosa franca. Em alguns existem alterações ligeiras, como aumento dos linfócitos intra-epiteliais, sem atrofia vilosa, condição designada por doença celíaca potencial. O rastreio sempre que negativo deve repetir-se a cada 1 a 2 anos ou previamente se suspeita clínica de DC⁽¹⁹⁻²⁰⁾. O tratamento, dieta sem glúten, provou melhorar os sintomas e prevenir algumas das manifestações associadas à DC, nomeadamente a osteopenia e o linfoma gastro-intestinal⁽¹⁷⁾.

Pela sua prevalência na DM-I, pelo potencial impacto deletério e pela disponibilidade de um tratamento eficaz todos os diabéticos tipo I devem ser rastreados para a presença de DTAI e DC.

Este estudo tem por objectivo a determinação da prevalência da DTAI e da DC no grupo de doentes com DM tipo I seguidos na Unidade de Diabetes do Centro Hospitalar Tondela-Visou.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se a uma análise transversal dos doentes diabéticos tipo I seguidos em consulta aferindo-se os anticorpos anti-tiroglobulina e anti-peroxidase, os doseamentos de tirotropina (TSH), tiroxina (T4) livre e triiodotironina (T3) livre para a DTAI. Estes doseamentos realizaram-se por métodos de quimioluminiscência (Siemens Centaur[®]), no caso particular da TSH utilizando métodos de 3ª geração e ultra-sensíveis. Para a DC aferiram-se o anticorpo anti-transglutaminase tissular IgA por método ELIA IgA (Immunocap 250 Phadia[®]) e os níveis de IgA total por método de imunoturbidimetria (Siemens ADVIA 1800[®]). São considerados valores normais para TSH, T4I e T3I os encontrados no intervalo de 0,350-5,500 mUI/L, 0,9-1,8 ng/dL e 2,0-4,2 pg/mL respectivamente. O hipotiroidismo primário clínico foi definido por um valor elevado de TSH acompanhado de um valor de T4 livre baixo e o subclínico por um valor elevado de TSH acompanhado de um valor de T4 livre normal. O diagnóstico de hipertiroidismo clínico foi definido pela presença de um valor diminuído de TSH associado a um valor de T4 livre e/ou de T3 livre elevado e o subclínico pela presença de um valor de TSH diminuído com valores normais de T4 livre e/ou de T3 livre. Níveis superiores a 60UI/mL para os anticorpos anti-TPO e anti-TG e superiores a 10 AU/mL para o anticorpo anti-transglutaminase tissular IgA foram considerados positivos. O anticorpo anti-transglutaminase IgA foi preferido devido à sua elevada especificidade e sensibilidade. Níveis de IgA entre 40-350 mg/dL eram considerados normais. Como o diagnóstico de doença celíaca é histológico, foi solicitada biópsia duodenal nos casos de autoimunidade positiva para a DC.

RESULTADOS

No global de 140 diabéticos tipo I acompanhados na Unidade de Diabetes aquando da realização do presente estudo foi possível obter os doseamentos pretendidos em 126 casos que vieram a constituir a amostra analisada. Constatou-se uma maior prevalência do sexo masculino, 58,7%, uma idade média de diagnóstico da DM-I de 15 anos e uma evolução média da doença de 13 anos (Quadro II).

A DTAI foi encontrada em 42 doentes (33,3%) (Figura 1). Os anticorpos anti-TPO foram positivos em 40 doentes, os anti-TG em 16 e a positividade de ambos foi encontrada em 14 doentes. Assim, estabeleceu-se uma prevalência dos anticorpos anti-TPO de 95% na DTAI e de 31,7% na DM-I e dos anticorpos anti-TG de 38% na DTAI e de 12,7% na DM-I.

Quadro II - Caracterização da população.

| | Média ± desvio padrão (anos) |
|------------------------------|------------------------------|
| Idade no diagnóstico da DM-I | 15 ± 8,357 |
| Idade actual | 30 ± 8,977 |
| Anos de evolução da DM-I | 13 ± 8,597 |

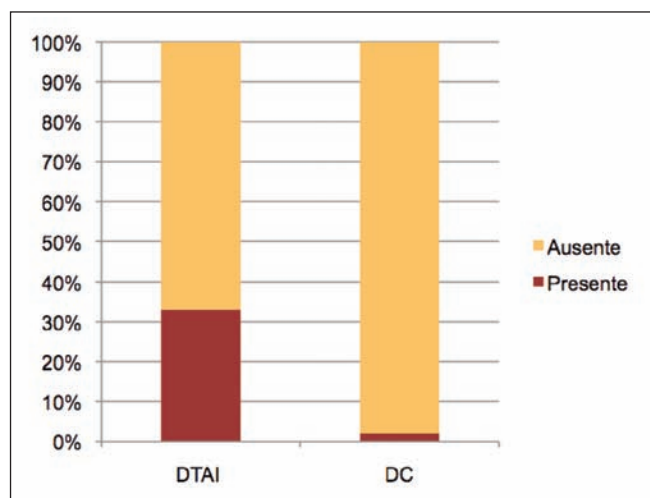
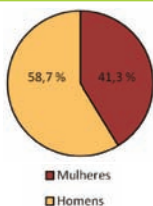


Figura 1 - Prevalência da doença tiroideia auto-imune (DTAI) e da doença celíaca (DC).

Dos doentes com DTAI 26 eram do sexo feminino e 16 do masculino o que corresponde a uma prevalência da DTAI de 50% na população feminina e de 21,6% na masculina. A disfunção tiroideia ocorreu em 11,5% das mulheres e 5,4% nos homens, identificando-se 9 casos de hipotireoidismo (7,2%), clínico em 5 doentes (4,0%) e subclínico em 4 (3,2%) e 1 caso de hipertireoidismo clínico (0,8%). Os restantes 32 doentes com DTAI apresentavam-se eutiroideus (Figura 2). Todos os doentes com disfunção apresentavam positividade para os anticorpos anti-TPO. Analisando a DTAI de acordo com os anos de evolução da DM-I verificamos que aos 5 anos da sua evolução a DTAI ocorre em 21,7% dos doentes, em nenhum com disfunção, numa evolução superior a 5 anos a DTAI ocorre em 36% dos doentes e em 9,7% associadamente a disfunção. A todos os doentes com hipotireoidismo clínico e a 1 com hipotireoidismo subclínico foi introduzida terapêutica com levotiroxina e o doente com hipertireoidismo iniciou propiltiouracilo. Numa das doentes com DTAI sem disfunção foi identificado nódulo sólido vascularizado de 12x30 mm, cuja biópsia viria a revelar carcinoma papilar tendo sido submetida a tireoidectomia.

Para o rastreio da doença celíaca foi aferido o anticorpo anti-transglutaminase IgA. Na população estudada duas doentes apresentavam DC diagnosticada no seguimento pediátrico com descrição de atrofia vilositária severa e hiperplasia críptica da mucosa duodenal na biópsia. Numa dessas doentes

o diagnóstico de DC foi efectuado aos 14 anos de idade, 5 anos após o diagnóstico de DM-I, em contexto de diminuição ponderal e défice de vitamina K. Na segunda tanto o diagnóstico de DM-I como o de DC foram estabelecidos aos 4 anos, não se descrevendo nenhuma sintomatologia atribuível à DC. Identificaram-se 2 outros casos com positividade para o anticorpo anti-transglutaminase tissular IgA, uma mulher e um homem assintomáticos. Nesta última doente, a histologia duodenal não revelou qualquer alteração, a diabetes foi diagnosticada em idade adulta e apresentada à data uma evolução de 8 anos. O doente do sexo masculino aguarda, no momento, a realização de biópsia. Assim, a prevalência encontrada para o anticorpo anti-transglutaminase tissular foi de (3,1%) e para a DC de 1,6% (Figura 1). Esperamos com expectativa a realização da biópsia duodenal em falta.

Não foi identificado em nenhum doente défice de IgA. Em duas das doentes com anticorpo anti-transglutaminase IgA positivo coexiste DTAI eutiroideia. Em nenhum dos doentes o diagnóstico, quer de DTAI quer da DC, foi anterior ao da DM-I.

DISCUSSÃO

A DM-I associa-se frequentemente a outras doenças auto-imunes sendo as mais prevalentes a DTAI e a DC. No estudo efectuado a DTAI foi identificada em 33,3% da população diabética tipo I. Estes dados são concordantes com os encontrados na literatura (12,13). O mesmo se constata relativamente à prevalência da disfunção (9,7%) e do hipotireoidismo (7,1%). O hipertireoidismo (0,8%) revelou-se ligeiramente menos frequente (10-12). A prevalência dos anticorpos anti-TPO na nossa amostra foi de 31,7% e a dos anti-TG de 12,7% (4,8,9) sobrepondo-se igualmente aos referidos em estudos semelhantes. De salientar a relevância dos anti-TPO para a ocorrência de disfunção. Analisando a distribuição por sexo, verificamos que nas mulheres a prevalência de DTAI é maior (50%) do que nos homens (21,6%) e o mesmo se passa relativamente à disfunção (11,5% vs 5,4%). Vários estudos demonstraram esta distribuição (3-6). Nenhum dos doentes com DTAI e disfunção apresentava no momento do seu diagnóstico qualquer sintomatologia. Todos estes doentes foram medicados.

O rastreio e a caracterização funcional desta entidade devem ser efectuados no momento do diagnóstico da DM tipo I e, posteriormente com periodicidade anual, se os valores se encontrarem dentro dos parâmetros de referência. De salientar ainda o diagnóstico de carcinoma papilar da tiroide numa das doentes com DTAI; de facto, lendo a literatura pudemos aferir em outros trabalhos associação entre DTAI e risco acrescido de desenvolvimento do carcinoma papilar (21,22). Em relação à doença celíaca foram identificados 4 doentes com anticorpo anti-transglutaminase tissular IgA positivo, mas em apenas 2 houve confirmação histológica até à data. A prevalência encontrada para o anticorpo anti-transglutaminase tissular (3,2%) e para a DC (1,6%) é inferior à descrita na maioria dos estudos mais recentes, porém, é superior

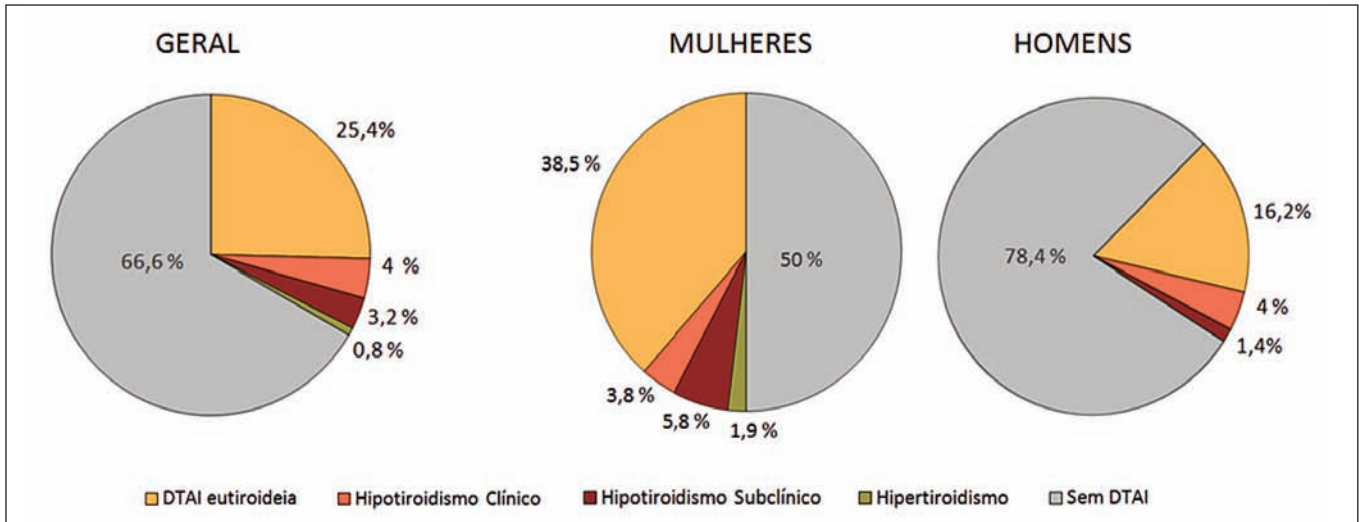


Figura 2 - Caracterização da doença tiroideia auto-imune (DTAI) na globalidade da população e de acordo com o sexo.

à descrita para a população não diabética. Ambos os casos de DC ocorreram em mulheres e associadamente a uma DM-I, diagnosticada numa idade inferior à idade média de diagnóstico da DM-I na globalidade da amostra, o que é concordante com o descrito na literatura. Salienta-se que nenhum dos doentes com DC referia a sintomatologia gastrointestinal clássica. A identificação da DC permitiu a instituição de um plano alimentar adequado e talvez evitar ou esclarecer complicações futuras.

O rastreio da DC deve ser efectuado no momento do diagnóstico da DM-I. A biopsia duodenal é obrigatória para a confirmação da doença. No caso de aferição negativa dos anticorpos o rastreio deve ser repetido a cada 1 a 2 anos, ou antes, se surgirem sintomas compatíveis com DC ^(19,20).

Em todos os doentes o diagnóstico quer de DTAI quer de DC foi posterior ao de DM-I. Estudos prévios demonstraram que o diagnóstico da DM-I tende, de facto, a ocorrer previamente ao da DTAI e da DC.

CONCLUSÃO

Existem vários trabalhos que estabelecem uma prevalência considerável tanto da DTAI como da DC na DM-I. A prevalência destas entidades não se encontra completamente esclarecida no nosso país. Comprovamos com este estudo uma maior prevalência quer da DTAI, com e sem disfunção, quer da DC na população com DM-I comparativamente à população não diabética. Atendendo a que, na maioria dos casos, quer a DC quer a DTAI surgem após a DM-I estar diagnosticada e a que o atraso na identificação destas 2 entidades se pode associar, entre outros riscos, a um pior controlo metabólico, pretendemos, ao expor estes resultados, salientar a importância do rastreio destas doenças autoimunes nesta população. O diagnóstico de carcinoma papilar da tiroide numa doente sensibilizou-nos para a possibilidade da sua associação com a DTAI; trata-se de um tema ainda em discussão que se torna particularmente importante na DM-I dada a elevada prevalência de DTAI nesta população.

BIBLIOGRAFIA

1. Rewers M. The changing face of the epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): research designs and models of disease causation. *Ann Med.* 1999; 23: 419-442.
2. Libman I, Songer T, LaPorte R. How many people in the U.S. have IDDM? *Diabetes Care.* 1993; 16: 841-842.
3. Barker JM. Clinical Review: Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity: Natural History, Genetic Associations, and Screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1210-1217.
4. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayanni C, et al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ups J Med Sci.* 2009; 114: 214-220.
5. Weetman AP, Jenkins RC. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2002; 12: 977-988.
6. Barova H, Perusicova J, Hill M, Sterzl J, Vondra K, Masek Z, et al. Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD-negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2004; 53: 279-286.
7. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996; 335: 99-107.
8. Maugendre AM, Guilhem I, Karacatsanis C, Poirer JY, Lequerrier AM, Lorcy Y, et al. Anti-TPO antibodies and screening of thyroid dysfunction in type 1 diabetic patients. *Ann Endocrinol.* 2000; 61: 524-530.
9. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Grütters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2002; 19: 518-521.
10. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, et al. Thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1181-1185.
11. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grütters-Kieslich A, Grabert M, Holly RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care.* 2002; 25:1346.
12. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grütters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch*

- Dis Child. 2005; 90: 411-414.
13. Farrel KG, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002; 346: 180-188.
 14. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fatorusso V, et al. Celiac disease in type I diabetes mellitus. *Ital J Pediatr.* 2012, 38: 10.
 15. Marchese A, Lovati E, Biagi F, Corazza GR. Coeliac disease and type I diabetes mellitus: epidemiology, clinical implications and effects of gluten-free diet. *Endocrine.* July 2012; DOI 10.1007/s12020-012-9758-0.
 16. Holmes GKT. Screening for coeliac disease in type I diabetes. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 495-499.
 17. Rewers M, Eisenbarth G. Autoimmunity: Celiac disease in T1DM - the need to look long term. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 8: 5-6, 7-8. doi: 10.1038/nrendo.2011.193.
 18. Graaff LCG, Smit JWA, Radder JK. Prevalence and clinical significance of organ-specific autoantibodies in type I diabetes mellitus. *Neth J Med.* 2007 Jul-Aug; 65: 235-47.
 19. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. American Diabetes Association-position statement. *Diabetes Care.* 2011; 34: 511-531.
 20. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Philips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54:136-160.
 21. Replinger D, Bargren A, Zhang Y, Adler J, Haymart M, Chen H. Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res.* 2008; 150: 49-52.
 22. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with l-thyroxine. *Endocrine-Related Cancer.* 2011; 18: 429-437.

