



***LAUDO DO PERFIL GENÉTICO ASSOCIADO À DOENÇA
CELÍACA***

(Intolerância Ao Glúten)

Paciente 95940



Nome	Nicole Marquezim de Oliveira	Referência DNA LIFE	95940
CPF	NI	Referência interna	GEM95940
Profissional de Saúde	Dr. Dimitrie Josif Gheorghiu	Tipo de amostra	Sangue Capilar
Registro Profissional	CRBM 51416	Data do Boletim	24/06/2016

Considerações Iniciais

A utilidade clínica deste perfil genético é: auxiliar o médico ou profissional de saúde a individualizar o tratamento após a avaliação clínica e constatação de suspeita de Doença Celíaca (DC). O teste genético vem complementar os testes preconizados nas Diretrizes que estabelecem o padrão-ouro para o diagnóstico da DC.

*A interpretação correta deste laudo deve ser realizada com o acompanhamento de um profissional habilitado. Desta maneira, o médico ou profissional de saúde poderá adaptar a dieta e/ ou o tratamento adequados para que o indivíduo gerencie a sua condição de saúde e comorbidades associadas com mais eficiência. **Consulte sempre seu médico especialista sobre a melhor conduta de tratamento.***

Conceitos Importantes Para Auxiliar Na Interpretação

- O perfil genético associado ao desenvolvimento da Doença Celíaca está relacionado com a presença de alelos HLA de Classe II DQ2 e DQ8 no genoma do indivíduo.
- A simples presença dos alelos associados à DC não determina o perfil de predisposição à doença. É necessária a presença de uma combinação específica destes alelos no genoma do indivíduo.
- Somente após determinada esta combinação de alelos, o risco para o desenvolvimento da Doença Celíaca poderá ser definido.
- Este teste analisa os alelos do HLA de Classe II DQ2 e DQ8 associados à Doença Celíaca e fornece o resultado expresso em **Porcentagem de Risco para o Desenvolvimento da Doença Celíaca** determinada pela combinação de alelos presentes no genoma do indivíduo.
- Esta medida de porcentagem de risco foi determinada por estudos internacionais realizados principalmente na população caucasiana.
- É preciso lembrar que a presença do glúten é necessária para o desenvolvimento da Doença Celíaca. Por isso, o grau do risco para desenvolver a DC também está relacionado à presença de glúten na dieta do indivíduo.

Metodologia Laboratorial Utilizada

A partir de uma amostra de DNA, seguem-se os seguintes procedimentos:

- Genotipagem de tag-SNPs associados aos alelos HLA classe II que correspondem aos haplótipos DQ2 (DQ2.2 e DQ2.5), DQ4, DQ7 e DQ8.
- A análise determina:
 - A presença ou ausência dos alelos relacionados acima no par de cromossomos do indivíduo e, por isso, determina homozigose ou heterozigose.
 - A genotipagem que corresponde às cadeias alfa e beta das proteínas do HLA classe II relacionados acima.

Valores de Referência*

Tipo de DQ	DQA1	DQB1	DR	tag SNP	Alelos Necessários
DQ2.2	0201	0202	7	rs2395182, rs7775228 e rs4713586	T, G, A
DQ2.5	0505	0201	3	rs2187668	T
DQ7	0505	0301	5	rs4639334	A
DQ8	0301	0302	4	rs7454108	G

Resultados possíveis para este teste:

<u>Genótipo</u>	<u>Alelos identificados</u>
<i>Ausência DQ2/ DQ8</i>	<i>Ausência de DQ2 e DQ8</i>
<i>DQ2.2/ Alelo de baixo risco</i>	<i>DQ2.2/ -</i>
<i>Homozigose para DQ7</i>	<i>DQ7/ DQ7</i>
<i>Heterozigose para DQ8</i>	<i>DQ8/ -</i>
<i>Heterozigose para DQ8</i>	<i>DQ8 / DQ7</i>
<i>Homozigose para DQ8</i>	<i>DQ8 / DQ8</i>
<i>Heterozigose para DQ2</i>	<i>DQ2.5 / DQ7</i>
<i>Heterozigose para DQ2</i>	<i>DQ2.5 / -</i>
<i>DQ2/ DQ8</i>	<i>DQ2.5/ DQ8</i>
<i>DQ2/ DQ8</i>	<i>DQ2.2/ DQ8</i>
<i>DQ2.2/Alelo de alto risco</i>	<i>DQ2.2/ DQ7</i>
<i>Homozigose para DQ2</i>	<i>DQ2.2/ DQ2.2</i>
<i>Homozigose para DQ2</i>	<i>DQ2.2/ DQ2.5</i>
<i>Homozigose para DQ2</i>	<i>DQ2.5/ DQ2.5</i>

Resultado e Interpretação das Variações Genéticas Associadas à Doença Celíaca

			Risco de DC associado	
Alelos associados à DC identificados nesta amostra	Alelo 1	Alelo 2	À esta combinação de alelos	Em relação à população mundial (prevalência de 1%) ⁽¹⁾
Heterozigose para DQ8	DQ8	DQ7	2,1 : 100	Moderado

Interpretação da Análise

Esta análise dos alelos HLA classe II, demonstrou que você possui **presença de dois alelos de risco (HLA-DQ8 e HLA-DQ7)** associados ao desenvolvimento da Doença Celíaca. Esta combinação de alelos **está associada ao desenvolvimento da DC de maneira significativa.**

O seu risco para o desenvolvimento da DC associado à esta combinação de alelos é de cerca de 2,11% quando sob uma dieta com glúten.

Segundo os dados de prevalência mundial, a média do Risco da População Geral para o desenvolvimento da DC é de cerca de 1%.

Por isso, em relação à população geral, **o seu risco para o desenvolvimento da DC é considerado Moderado⁽¹⁾.**

As informações abaixo devem ser lidas em conjunto com o profissional de saúde que o acompanha para que ele lhe oriente adequadamente.

Em relação ao seu Perfil

O meu risco para o desenvolvimento da DC é considerado Moderado⁽¹⁾. O que isto significa?

O seu risco é de 1,5 a 5 vezes maior do que o apresentado pela população geral. Estatisticamente, o risco associado ao seu perfil genético é de 2,11%, ou seja, significa que a cada 100 pessoas com o perfil genético associado à DC, duas desenvolvem a doença.

Eu tenho o perfil genético que confere risco para o desenvolvimento da DC. Os meus familiares podem apresentar este risco também?

A DC é uma doença genética e hereditária. Isto significa que o perfil genético associado ao desenvolvimento da DC pode ser passado dos pais para os filhos.

É importante referir que aproximadamente 10% dos familiares diretos de pacientes que sofrem de DC, irão desenvolver esta enfermidade ou outra doença auto-imune (tabela 1). Porém, de acordo

com o seu perfil genético, o risco de um parente de primeiro grau ser suscetível à DC é 3 vezes maior.

O risco da prole desenvolver a DC pode variar de 0,1 a 29% a partir da análise do perfil genético dos pais.

Tabela 1. Risco de Predisposição Genética à Doença Celíaca.

Condição	Risco
População geral	1/100
Indivíduos com HLA-DQ2 ou HLA-DQ8	1/5
Parentes de primeiro-grau com HLA desconhecido	1/10
Parentes de primeiro grau com DQ2 ou DQ8+	1/3
Parentes de segundo-grau com HLA desconhecido	1/39
Gêmeos idênticos	75%
Pacientes assintomáticos	1/56
Grupos sem risco	1/133
Portadores de Diabetes Tipo 1	8 a 10%
Portadores de Diabetes Tipo 1 +DQ2/DQ2	33%
Síndrome de Down ou de Williams ou de Turner	5 a 10%

Eu tenho o perfil genético, mas os meus testes sorológicos e a biópsia tiveram resultados negativos e/ou inconclusivos para a DC. O que isto significa?

Como mencionado acima, a manifestação da DC depende da presença de dois elementos combinados:

- Glúten na dieta e
- Perfil genético associado à doença.

O seu caso indica que você tem o perfil genético e **RISCO** para desenvolver a DC. Nem todas as pessoas que possuem o perfil genético chegam a desenvolver a DC com as suas manifestações clínicas e lesões intestinais.

Ou seja, você tem o perfil genético e **RISCO** para desenvolver a DC, porém neste momento a doença não se encontra ativa.

Sabendo disso, o médico poderá pedir exames periódicos para o acompanhamento do seu perfil sorológico. Visando a prevenção da doença, ele pode restringir a quantidade ou até eliminar o glúten da sua dieta. O acompanhamento clínico é essencial para detectar o desenvolvimento da DC em seus estágios iniciais e iniciar o tratamento mais adequado com mais eficiência e rapidez. Somente a biópsia poderá determinar em que estágio de desenvolvimento da DC o paciente se encontra.

O meu perfil genético confere a predisposição para outras doenças além da DC?

Assim como para a DC, a literatura demonstra uma associação entre a Dermatite Herpetiforme e o perfil HLA DQ2 (em 80-90% dos pacientes) e HLA DQ8 (em 10-20% dos pacientes).

A Dermatite Herpetiforme é considerada uma manifestação cutânea da sensibilidade ao glúten em pacientes com DC. As manifestações extra-intestinais como a dermatite herpetiforme podem ocorrer em até 15% dos celíacos.

Por outro lado, *cerca de 85% dos pacientes com diagnóstico de Dermatite Herpetiforme têm biópsia intestinal compatível com DC*. Apesar de geralmente não estar associada a sintomas digestivos, o dano intestinal característico da DC é comum nestes indivíduos.

Esta doença poderá se dever ao fato de ocorrer a produção de anticorpos contra a gliadina, que reagem de forma cruzada com a TG3. A Dermatite Herpetiforme é diagnosticada pela biópsia hepática e tratada com a dieta livre de glúten em associação com uma medicação para o controle das lesões - por exemplo, a dapsona ou a sulfapiridina. Este tratamento pode ser mantido por vários anos.

Qual o próximo passo?

Procure sempre o acompanhamento clínico por um profissional de saúde. Ele irá saber reconhecer os primeiros sinais da DC quando ela começar a se manifestar e também saberá a melhor conduta para o tratamento da DC já manifestada.

O tratamento da DC não requer necessariamente o uso de medicamentos ou de cirurgias. O tratamento mais utilizado é a adoção da dieta sem glúten. Já nas primeiras semanas de dieta, a maioria das pessoas percebem uma melhora dos sintomas relacionados à DC. Consulte o seu médico, pois somente ele poderá avaliar e administrar o tratamento mais adequado ao seu caso e ao estado clínico atual.

Procure o dermatologista para saber mais sobre a Dermatite Herpetiforme.

Para a troca de informações e experiências pessoais, existem as Associações de Celíacos do Brasil. Elas oferecem suporte e informações que auxiliam os afetados pela DC a se adaptarem a uma nova rotina nutricional.

Informações gerais a respeito da Doença Celíaca

O que é a Doença Celíaca (DC)?

A DC é causada por uma resposta imunológica ao glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis que resultam em inflamação crônica da mucosa do intestino delgado. Tal inflamação acarreta danos como a atrofia das vilosidades intestinais, e conseqüente má absorção de nutrientes. Esta doença pode atingir pessoas de qualquer idade e o seu desenvolvimento deve-se à presença do glúten na dieta do indivíduo e a uma combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais.

O que o teste genético contribui para o diagnóstico para a Doença Celíaca?

A DC está fortemente associada com os genes HLA de classe II (human leukocyte antigens - HLA) que mapeiam ao locus DQ. Tem sido demonstrado que a DC está associada com a expressão de HLA-DQ2 e HLA-DQ8, sendo que a expressão dessas moléculas é necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento da doença. É preciso lembrar que a presença do glúten é necessária para o desenvolvimento da Doença Celíaca.

Atualmente o padrão-ouro para o diagnóstico da DC é a combinação de testes sorológicos (anti-transglutaminase, anti-endomísio, outros) e a biópsia do intestino delgado. Porém, ao contrário dos testes de anticorpos e biópsia, para o qual a confiabilidade do teste depende da presença de glúten na dieta, os resultados dos testes de genética molecular para a DC associada aos alelos HLA podem ser interpretados com precisão independente da dieta.

O resultado do teste genético é complementar aos testes sorológicos positivos para a constatação do diagnóstico da DC. Sabe-se que uma porcentagem acima de 95% dos indivíduos diagnosticados como celíacos pelo padrão-ouro possuem o perfil genético HLA-DQ2 e/ou DQ8 identificados por este tipo de teste. Cerca de apenas 0,4% dos celíacos confirmados pelo padrão-ouro não possuem o perfil genético associado à Doença.

Quem tem maior risco para o desenvolvimento da DC?

Pessoas que pertencem aos grupos de risco listados abaixo:

- Familiares de indivíduos com a doença (tabela 1);
- Diabetes do tipo 1;
- Dermatite Herpetiforme;
- Síndrome de Down ou Síndrome de Turner;
- Desordens auto-imunes.

Porque é importante o diagnóstico precoce e o tratamento correto da DC?

O risco de mortalidade associado às pessoas que não tratam a DC é de 1,8 a 2 vezes maior em relação à população mundial.

Este risco aumentado de morte deve-se, em sua maioria, ao surgimento e agravamento de doenças associadas à DC. Na população brasileira, as 4 desordens frequentemente associadas são:

- Atopia ou hipersensibilidade – 22,3%;
- Depressão – 17,2%;
- Problemas de tireóide – 15,9%;
- Dermatite – 11,5%.

É importante dizer que existem outros sinais clínicos importantes associados à DC como:

- Anemia;
- Osteoporose e osteomalácia;
- Sintomas gastrointestinais, dificuldades e atraso no crescimento e baixa estatura;
- Deficiência não explicada de ácido fólico, ferro ou vitamina B12, hipoalbuminemia;
- Infertilidade de causa desconhecida e mulheres com histórico de abortos;
- Intolerância à lactose (intolerância secundária);
- Câncer e linfoma.

Para maiores detalhes, veja a tabela 1.

O risco para o desenvolvimento da DC pode ser afetado por outros fatores?

É preciso lembrar que a DC é uma doença autoimune que é desencadeada somente em presença de glúten na dieta. Por isso, o consumo de glúten favorece o surgimento da doença em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Legendas

- (1) Para efeitos de melhorar a aplicabilidade clínica e facilitar o entendimento, a estratificação de risco para o desenvolvimento da DC foi classificada como descrito a seguir:

Risco estatístico associado ao seu perfil	Em relação à população mundial (prevalência de 1%)	Classificação Didática
>15,1%	O seu risco é acima de 15,1 vezes maior do que o apresentado pela população mundial.	Extremamente Alto
10,1 a 15%	O seu risco é de 10,1 a 15 vezes maior do que o apresentado pela população mundial.	Muito Alto
5,1 a 10%	O seu risco é de 5,1 a 10 vezes maior do que o apresentado pela população mundial.	Alto
1,1 a 5%	O seu risco é de 1,5 a 5 vezes maior do que o apresentado pela população mundial.	Moderado
< 1%	O seu risco é semelhante ao apresentado pela população mundial.	Baixo
		Extremamente Baixo

- (2) O símbolo (-) significa que os alelos DQ2, DQ7 e DQ8 não foram detectados por este teste.

Bibliografia Resumida Utilizada

1. **ACELBRA-SC.** Perfil clínico dos membros da associação dos celíacos do Brasil. *Arq. Gastroenterol.* 2007, Vol. vol.44 no.3.
2. **Bai, J, et al.** *WGO Practice Guidelines Doença Celíaca.* 2005.
3. **Caproni, M, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009, Vols. 23(6):633-8.
4. **Faro, HC.** Doença Celíaca: revisão bibliográfica. Brasília : s.n., 2008, Vol. Monografia de Especialização em Pediatria.
5. **Hadjivassiliou, M, et al.** Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* 2010, Vols. 9(3):318-30.
6. **Herrero-González, JE.** Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010, Vols. 101(10):820-6.
7. **Koskinen, L, et al.** Cost-effective HLA typing with tagging SNPs predicts celiac disease risk haplotypes in the Finnish, Hungarian, and Italian populations. *Immunogenetics.* 2009, Vols. 61(4):247-56.
8. **Kotze, LM, et al.** A Brazilian experience of the self transglutaminase-based test for celiac disease case finding and diet monitoring. *World J Gastroenterol.* 2009, Vols. 15(35): 4423-4428.
9. **Kotze, LMS.** Doença celíaca. *J. bras. Gastroenterol.* 2006, Vols. 6(1):23-34.
10. **Ministério da Saúde.** Saúde Legis. Portal da Saúde. [Online] 2009. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0307_17_09_2009_rep.html.
11. **Monsuur, AJ, et al.** Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. *PLoS One.* 2008, Vol. 28;3(5):e2270.
12. **Pietzak, MM, et al.** Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009, Vols. 7(9):966-71.
13. **SOBED.** Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Gestão 2009-2010. *Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva.* [Online] 2009. http://www.sobed.org.br/web/pdf/DOEN%C3%87A_CEL%C3%8DACA.pdf.

Considerações Importantes

As informações fornecidas neste documento foram concebidas para apoiar e não substituir, a relação que existe entre pacientes e seu médico existente. A interpretação correta deste laudo deve ser realizada com o acompanhamento de um profissional habilitado.

A utilidade clínica deste perfil genético é: auxiliar o médico ou profissional de saúde a individualizar o tratamento após a avaliação clínica e constatação de suspeita de Intolerância ao Glúten. O teste genético vem complementar os testes preconizados nas Diretrizes que estabelecem o padrão-ouro para o diagnóstico da Intolerância ao Glúten.

*A DNA LIFE não oferece ou indica a adoção de suplementos, medicamentos ou tratamentos específicos. A personalização do tratamento envolve um conjunto de informações (idade, estilo de vida, estado de saúde, histórico familiar) coletadas pelo profissional de saúde durante a consulta. A análise oferecida pelo DNA LIFE fornece a informação genética que será utilizada em conjunto com as informações dos fatores ambientais coletadas anteriormente. Desta maneira, o médico ou profissional de saúde terá uma visão mais completa dos aspectos que envolvem o desenvolvimento de doenças crônicas e multifatoriais em um indivíduo. Consequentemente, o profissional poderá adaptar a dieta e/ou o tratamento adequados para que o seu paciente gerencie a sua condição de saúde e comorbidades associadas com mais eficiência. **Consulte sempre seu médico especialista sobre a melhor conduta de tratamento.***

Os serviços fornecidos pelo DNA LIFE refletem o que A DNA LIFE acredita ser o conhecimento mais preciso sobre as variantes genéticas em um dado momento. Portanto, esses resultados podem mudar de tempos em tempos, com base em atualizações dos serviços DNA LIFE e os conhecimentos científicos correspondentes.

Os dados divulgados neste boletim estão pautados em trabalhos científicos publicados em revistas de alto impacto e relevância na comunidade científica. A DNA LIFE fornece um serviço de interpretação dos resultados dos testes genéticos com base em dados da literatura científica atualizada e revisada.

Estes são os dados resultantes da comparação da sua sequência genética com a sequência de participantes em estudos publicados na literatura mundial sobre o risco genético para esta doença. A DNA LIFE identifica as variantes listadas acima e fornece informações sobre as mesmas e a sua associação com a Doença Celíaca. O teste não identifica todas as mutações associadas à Intolerância ao Glúten, porém analisa aquelas que são responsáveis pelo quadro de Doença Celíaca na maioria dos casos manifestados. Além disso, outras mutações associadas à Doença Celíaca podem ser descobertas no futuro, e A DNA LIFE se responsabiliza apenas pela análise das variantes descritas no item Metodologia Laboratorial Utilizada.

Caro profissional de saúde, caso haja interesse, por favor, entre em contato para maiores informações.



**DNALIFE - Instituto de Pesquisas & Medicina
Diagnóstica Ltda.**

**Av. São Gualter, 433 - Alto de Pinheiros
(11) 3021-3704**