

ION MIHU, GRIGORE PĂUN, VIRGIL PETROVICI, OLGA TIGHINEANU, SVETLANA BĂDĂRĂU

## OPTIMIZAREA MANAGEMENTULUI DE DIAGNOSTIC NEINVAZIV ȘI PRECOCE AL BOLII CELIACE LA COPII

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția Gastroenterologie și hepatologie

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Consultativ Specializat Integrat

<sup>3</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Serviciul de Morfopatologie

### SUMMARY

#### OPTIMIZING THE MANAGEMENT OF NON-INVASIVE AND EARLY DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN

**Keywords:** Celiac disease, TGA-IgA, histological examination, children.

**Introduction.** Celiac disease is a condition caused by intolerance to gluten and related proteins (wheat, barley, rye, and oats) in genetically susceptible people. The global prevalence of celiac disease is between 0.7% and 1.4%, depending on age, sex, and geographic location. Because of the atypical manifestation of Celiac disease, the average age of diagnosis in developed countries has increased over the last decades, from 2 years to 6-9 years. According to the New Guidelines for the Diagnosis, ESPGHAN, 2020, increased values of TGA-IgA ( $\geq 10xULN$ ) and positive EMA exclude the need for endoscopic and histological examination to confirm the disease. Thus, optimizing the non-invasive diagnosis of celiac disease is a challenge for modern medicine.

**Objective of the study.** To estimate the interrelationship between clinical manifestations, TTG-IgA levels, and endoscopic and histological examination in children with celiac disease.

**Material and methods.** The research was carried out in the Gastroenterology and Hepatology Department, PMSI Mother and Child Institute, and the patients were monitored in the Integrated Specialized Consultative Department. The clinical examination and paraclinical investigations were used to make the final diagnosis, which highlighted age-related clinical features and was correlated with serological, endoscopic, and histological tests. 40 children with celiac disease were enrolled in the study, including 20 patients (group A) with TGA-IgA levels ( $\geq 5xULN$ ) and 20 patients (group B) with TGA-IgA levels ( $\geq 10xULN$ ).

**Results.** The typical form was found in 33.33% of preschoolers and the atypical form in 66.67% of junior and senior schoolchildren. The main digestive clinical manifestations revealed were as follows: abdominal pain — 73.62%; decreased appetite — 84.43%; weight retardation — 71.82%; stature retardation — 59.46%; unformed stool — 33.38%; vomiting — 31.03%. Extra-digestive manifestations were present in 66.38% of cases, hematological manifestations, refractory anemia — 46.8%, mucocutaneous — 39.66%, endocrine — 34.2%, articular manifestations — 12.07%, late dental eruption (after the age of 1 year) — 9.08%, ophthalmological (recurrent chalazions) — 4%. Increased values of TGA-IgA ( $\geq 5xULN$ ), as well as  $\geq 10xULN$  had the same endoscopic and histological peculiarities of deformation and flattening of the destructive infiltrative-cellular mucosa, in various proliferative-epithelial ratios.

**Conclusions.** The TGA-IgA ( $\geq 5xULN$ ) and TGA-IgA ( $\geq 10xULN$ ) levels are elevated, among other clinical manifestations, during endoscopic and histological examination.

### РЕЗЮМЕ

#### ОПТИМИЗАЦИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** целиакия, TGA-IgA, гистологическое исследование, дети.

**Актуальность.** Целиакия это патология, определяемая непереносимостью глютена и родственных белков (пшеница, ячмень, рожь и овес), у генетически предрасположенных людей. Глобальная распространенность целиакии составляет от 0,7% до 1,4% в зависимости от возраста, пола и географического положения. В связи

с атипичным выражением заболевания в последние десятилетия увеличился средний возраст постановки диагноза, с 2 лет до 6-9 лет в развитых странах. Согласно New Guidelines for the Diagnosis, ESPGHAN, 2020, повышенные значения TGA-IgA ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ) и положительный ЕМА, исключают необходимость проведения эндоскопического и гистологического исследования для подтверждения заболевания. Таким образом, оптимизация неинвазивной диагностики целиакии остается сложной задачей для современной медицины.

**Задачи исследования:** оценка взаимосвязи между клиническими проявлениями, уровнями TTG-IgA и эндоскопическими, гистологическими исследованиями у детей с диагнозом целиакия.

**Материал и методы.** Исследования проводились в отделении гастроэнтерологии и гепатологии МСПУ Института матери и ребенка. Установление окончательного диагноза основывалось на клиническом осмотре и параклинических исследованиях, разграничении клинических признаков в соответствии с возрастом, в соответствии с серологическими тестами, эндоскопические и гистологические изменения. В исследование были включены 40 детей с целиакией, в том числе 20 пациентов (группа А) с уровнем TGA-IgA ( $\geq 5 \times \text{ULN}$ ) и 20 пациентов (группа Б) с уровнем TGA-IgA ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ).

**Результаты.** Типичную форму оценили в 33,33 %, у дошкольников и атипичную — в 66,67 %, у младших и старших школьников. Выраженные клинические проявления со стороны органов пищеварения: боли в животе 73,62%, снижение аппетита 84,43%, дефицит массы тела 71,82%, задержка роста 59,46%, неоформленный стул 33,38%, однократная рвота 31,03%. Внепищеварительные проявления имели место в 66,38% случаев, гематологические проявления, рефрактерная анемия 46,8%, кожно-слизистые – 39,66%, эндокринологические 34,2%, суставные проявления – 12,07%, позднее прорезывание зубов после 1 год – 9,08%, офтальмологические (рецидивирующие халязионы) 4 %. Повышенные значения TGA-IgA ( $\geq 5 \times \text{ULN}$ ), а также  $\geq 10 \times \text{ULN}$  отмечались те же эндоскопические и гистологические особенности деформации и атрофии слизистой, деструктивной инфильтративно-клеточной, в различных пролиферативно-эпителиальных соотношениях.

**Выводы.** Повышенные значения TGA-IgA ( $\geq 5 \times \text{ULN}$ ) столь же репрезентативны, как и прогрессирующие TGA-IgA ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ), в соотношении с клиническими проявлениями, эндоскопическими и гистологическими исследованиями.

## INTRODUCERE

Boala celiacă (BC) este o patologie determinată de intoleranța la gluten și proteinele înrudite (grâu, orz, secară și ovăz), la persoanele susceptibile genetic [1]. Prevalența globală a bolii celiace este cuprinsă între 0,7% și 1,4%, în funcție de vârstă, sex și locația geografică. În Europa, prevalența acesteia este de 0,8% [2]. Indicatorii epidemiologici privind incidența și prevalența bolii celiace, atât la copii, cât și adulții din Republica Moldova, cu regret, nu sunt raportați de către Centrul Național de Management în Sănătate, aceste entități nosologice nefiind înregistrate [1].

Însă, de trei decenii (1992), în premieră, în Republica Moldova, în cadrul IMSP IMȘIC, secția Gastroenterologie și hepatologie a fost implementat screening-ul serologic (anticorpii anti-transglutaminază), examenul endoscopic și histologic al bolii celiace, la copii din grupul de risc. Criterii de diagnostic actuale, până și în prezent. Totodată, boala celiacă, prin ordin al Ministerului Sănătății (Ordin nr. 13/71/41, din 28.01.2013 „Cu privire la aprobarea criteriilor de determinare a dizabilității la copii în vârstă de până la 18 ani”) a fost catalogată ca o dizabilitate determinându-se *grad sever*, pentru forma refractară și *grad accentuat*, pentru celelalte forme.

Remarcăm că, boala celiacă, pentru specialiștii gastroenterologi, ai IMSP IMȘIC a fost și este o provocare continuă, una din cercetări a vizat evaluarea criteriilor clinice sugestive de vârstă și interconexiunea acestora

cu examenul serologic, endoscopic și histologic, pentru diagnosticul precoce neinvaziv al bolii celiace la copii. Cercetarea a remarcat o creștere a incidenței cazurilor de boală celiacă, înregistrând o pondere de 3 cazuri în anul 2010, iar în 2016 s-a atins deja cota de 19 cazuri [1]. Deși, ponderea patologiei ar părea minoră, totuși boala celiacă rămâne a fi o problemă a sănătății publice, atât pentru medici, prin polimorfismul clinic și tergiversarea stabilirii diagnosticului, cât și pentru pacienți, care necesită aderența la un regim alimentar restrictiv pe durata întregii vieți.

Polimorfismul clinic al BC constituie o enigmă pentru specialiști, fiind denumită de unii clinicieni și „patologie-cameleon” [3]. În trecut, boala celiacă era considerată o patologie rară, care afectează exclusiv sugarii și se manifestă cu diaree, retard fizic și distensie abdominală. Însă pe parcursul ultimilor ani, patologia a suportat metamorfoze, devenind o maladie sistemică ce afectează toate categoriile de vârstă, iar tabloul clinic este definit preponderent prin manifestări clinice extraintestinale, descrise de multiple studii [1]. Din cauza expresiei atipice a bolii, pe parcursul ultimilor decenii a crescut vârsta medie de diagnostic, estimată de la 2 ani la 6-9 ani în țările dezvoltate [4].

Ținem să menționăm, că nu doar tabloul clinic a suferit o metamorfoză, conform recentelor recomandări, examenul histologic este abrogat ca „standardul de aur” în definitivarea diagnosticului de boală celiacă, deoarece valorile crescute a TGA-IgA ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ) exclude

necesitatea examenului endoscopic și histologic, pentru confirmarea diagnosticului [5].

În prezent se vehiculează ideea cum că, pe lângă fiecare copil diagnosticat cu boala celiacă, există în medie alți 7 copii nediagnosticsați [4]. Din aceste considerente, este primordial, că specialiștii gastroenterologi, din cadrul IMSP IMȘiC, secția Gastroenterologie și hepatologie au elaborat recomandări practice etapizate, pentru optimizarea managementului de diagnostic precoce al bolii celiace la copii. Pentru asistența medicală primară (medicul de familie, medicul-pediatru și gastroenterologul-pediatru) este important valorificarea recomandărilor Protocolului clinic național „Boala celiacă la copil”, la fel elaborat de aceiași specialiști. Aprecierea dezvoltării fizice a copilului și depistarea timpurie a declinului curbei de creștere, evidențierea grupurilor de risc și direcționarea la specialistul gastroenterolog-pediatru. Iar în cazul, pacienților cu diagnosticul de boală celiacă, se recomandă oferirea suportului psihologic și consiliere continuă acordate pacienților și familiilor acestora, pentru depistarea și înlăturarea deficiențelor în respectarea regimului fără gluten. Pentru asistența medicală specializată, de nivel terțiar (gastroenterolog-pediatru) este esențial evaluarea individuală clinică și paraclinică multidisciplinară a copiilor din grupele de risc, suplinită cu teste serologice specifice (anticorpii anti-transglutaminază de clasa IgA și clasa IgG) și corelată cu examenul endoscopic, la necesitate histologic. Iar, aderarea la dieta fără gluten, ce induce ameliorare clinică și diminuarea titrelor serologice, necesită monitorizare multidisciplinară continuă. La nivel național se recomandă elaborarea și implementarea Programului Național de Management pentru boala celiacă și Elaborarea Registrului Național de Stat pentru boala celiacă la copii. Considerăm, că stabilirea timpurie a diagnosticului de boala celiacă, precum și monitorizarea adecvată, rațională și importantă continuă ar fi posibilă doar în cazul direcționării pacienților, la nivelul terțiar. Deoarece, este primordial, ca pacientul să fie diagnosticat corect și precoce, atât clinic, serologic și histologic (la necesitate), precum și monitorizat multidisciplinar, deziderate ușor realizabile, doar în cadrul IMSP IMȘiC, luând în considerație colaborarea fructuoasă între secția Gastroenterologie și Departamentul Consultativ Specializat Integrat. Toate aceste recomandări etapizate au fost fundamentate pe propunerile, obiectivele trasate de forumurile internaționale. În pofida multiplelor studii, diagnosticul neinvaziv timpuriu al bolii celiace la copii rămâne o preocupare constantă a gastroenterologiei moderne. Astfel, pentru a facilita optimizarea oportună a managementului de diagnostic neinvaziv și precoce, a pacienților cu boală celiacă, ne-am propus să delimităm particularitățile clinice sugestive de vârstă, corelate cu nivelurile de TGA-IgA, examenul endoscopic și histologic.

**Scopul** studiului estimarea corelației dintre nivelurile de anticorpi transglutaminază IgA și examenul endoscopic, histologic la copiii diagnosticați cu boala celiacă.

## MATERIAL ȘI METODE

Cercetarea a fost realizată în cadrul secției de Gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, sub egida șefului secției, prof. univ. Ion Mihu, cu aviz pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării al IMSP Institutul Mamei și Copilului, precum și cu acordul informat, semnat la includerea în studiu de către reprezentantul legal al fiecărui pacient. Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării au fost analizate criteriile clinice sugestive de vârstă și interconexiunea acestora cu nivelurile de TGA-IgA și cel histologic, pentru diagnosticul precoce neinvaziv al bolii celiace la copii.

În studiu au fost înrolați 40 de copii cu boală celiacă, dintre care 20 pacienți (lotul A), cu nivelurile de TGA-IgA ( $\geq 5 \times \text{ULN}$ ) și 20 pacienți (lotul B) cu nivelurile de TGA-IgA ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ).

Criterii de includere în studiu au fost:

- copii cu vârsta mai mare de 2 ani;
- pacienți cu diagnosticul de boală celiacă, confirmat prin criterii clinice, serologice, endoscopice și histologice;
- semnarea consimțământului informat.

Criteriile de excludere:

- copii cu vârsta până la 2 ani;
- refuzul părinților sau tutorelui legitim al pacientului de a efectua examinările necesare din studiu.

Copiii incluși în cercetare au fost supuși anchetării pentru colectarea datelor generale și anamnestice, au fost efectuate teste de laborator generale și specifice, examinări instrumentale, care au inclus și examenul endoscopic superior, cu prelevarea biopsiei.

Testele serologice specifice (TGA-IgA și G) au fost determinate prin metoda analizei imunofermentative, efectuate în laboratorul imunologic al IMSP Institutul Mamei și Copilului, iar interpretarea rezultatelor obținute s-a efectuat conform standardelor aprobate. Examenul endoscopic superior (fibroesofagogastroduodenoscopy) ne-a permis vizualizarea mucoasei tractului gastrointestinal, aprecierea lipsei sau prezenței modificărilor și colectarea biopsiei, fiind efectuat în secția de diagnostic funcțional a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Examenul morfologic a fost realizat în cadrul secției de morfopatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (șef secție Virgil Petrovici, dr.șt. med.).

## REZULTATE

Vârsta medie de debut al manifestărilor clinice la pacienții cu boală celiacă a constituit  $\sim 4$  ani ( $45,41 \pm 4,56$  luni), iar vârsta medie de stabilire a diagnosticului clinic a fost de  $\sim 7$  ani ( $86,09 \pm 7,15$  luni), astfel, durata medie de stabilire a diagnosticului a constituit  $\sim 3$  ani ( $40,67 \pm 3,45$  luni). Printre motivele acestei tergiversări în diagnosticare, probabil, pot fi: prezentarea atipică a bolii celiace, cu predominarea manifestărilor extrain-

testinale, adresabilitatea tardivă. Conform repartizării după sex (masculin/feminin), în eșantionul copiilor cu boală celiacă au predominat fetele cu 62,07%, băieții constituind, respectiv, 37,93%.

Forma tipică a fost apreciată în 33,33% cazuri, la preșcolari și forma atipică – în 66,67%, la școlarii mici și cei mari. Astfel, dintre manifestările clinice studiate s-au evidențiat: durerile abdominale 73,62%, diminuarea poftei de mâncare 84,43%, retardul ponderal 71,82%, retardul statural 59,46%, distensia abdominală 41,7%,

scaunul neformat 33,38%, vome unice 31,03%, meteorism 30,5%. Figura 1 redă distribuția manifestărilor clinice digestive, în funcție de vârstă.

Conform caracteristicilor scaunului, la copiii au predominat scaunele formate – la 56,9%, iar scaune nefermentate au fost prezente la 39,66% copii, de constituție terciiformă – la 32,76% și lichidă – la 10,34% copii. Scaun păstos s-a observat la 22,41% copii și voluminos – la 15,52%. După numărul de scaune au predominat 1-2 scaune/zi la 53,54% copii, 3-4 scaune/zi au prezentat 34,48% copii.

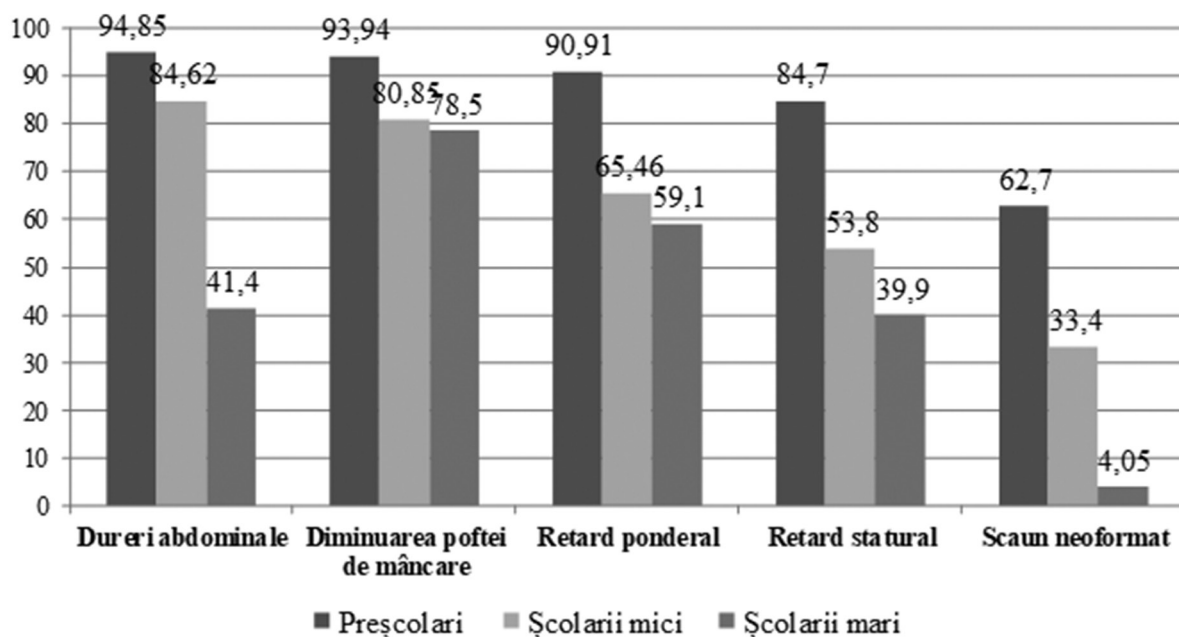


Figura 1. Manifestările clinice digestive, în funcție de vârstă (%).

Retardul fizic a fost apreciat prin efectuarea radiografiei radiocarpale (vârsta osoasă), care a semnalat o diferență între vârsta medie biologică și cea osoasă, în special la copiii mari cu boală celiacă, constituind ~2 ani (21,62±2,25 luni). În baza studiului s-a determinat că la copiii cu boală celiacă, odată cu creșterea, progresează și diferența dintre vârsta biologică și cea osoasă, la preșcolari această diferență a constituit ~1 an (14,88±1,54 luni), iar la copilul mare deja se înregistrează cifra de ~3 ani (36,42±7,42 luni).

Manifestările extradiigestive la copiii cu boală celiacă au fost prezente în 66,38% cazuri, dintre care la 25% copii a fost desemnată doar o manifestare, iar la 41,38% pacienți – două sau mai multe manifestări. Au predominat

manifestările hematologice, anemie refractară 46,8%, mucocutanate – 39,66%, endocrinologice 34,2%, manifestări articulare – 12,07%, erupție dentară tardivă, după 1 an – 9,08%, oftalmologice (șalazioane recidivante) 4% (Figura 2).

Manifestările mucocutanate: la preșcolari au predominant dermatita atopică în 33,33% cazuri, la școlarii mici – stomatita recidivantă – la 30,77% copii, iar la școlarii mari – fisurile mucoaselor – 25% copii, stomatita recidivantă – 16,67% și alopecia – 16,67% cazuri.

Manifestările endocrinologice s-au evidențiat la școlarii mari, fiind caracterizate prin pubertate întârziată la 33,33% copii și nanism izolat la 8,33%, de asemenea, au fost înregistrate 1,72% cazuri cu diabet zaharat tip I. Pentru a aprecia pragul optim în nivelul TGA-IgA, pentru diagnosticul neinvaziv și precoce la pacienții cu boală celiacă, ne-am propus stratificarea acestora, în dependență de forma clinică. Astfel, pacienții cu forma tipică a bolii au prezentat o valoare medie a TGA-IgA de 50,50±10,71 U/ml și IgG de 35,1±12,70 U/ml, iar în forma atipică, aceste valori au constituit 107,7±10,46 U/ml și, respectiv, 43,2±6,48 U/ml (N < 10 U/ml).

Conform recomandărilor internaționale, valoarea TTG-IgA, este criteriul de laborator esențial de la care inițiază etapele de diagnostic a bolii celiace. ESPGHAN,

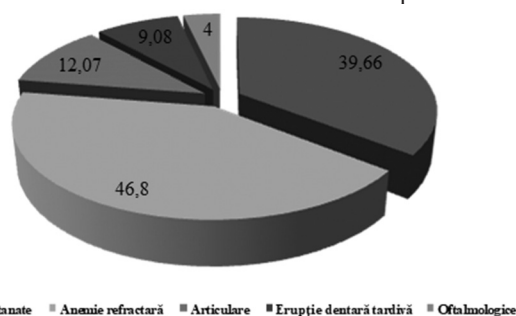


Figura 2. Manifestările clinice extraintestinale, în funcție de vârstă (%).

2020 stipulează nivelul TGA-IgA ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ), însă în studiul dat ne-am propus de-a diminua acest prag până la TGA-IgA ( $\geq 5 \times \text{ULN}$ ), pentru minimalizarea ulterioară a ponderei diagnosticului invaziv, prin examen endoscopic și histologic.

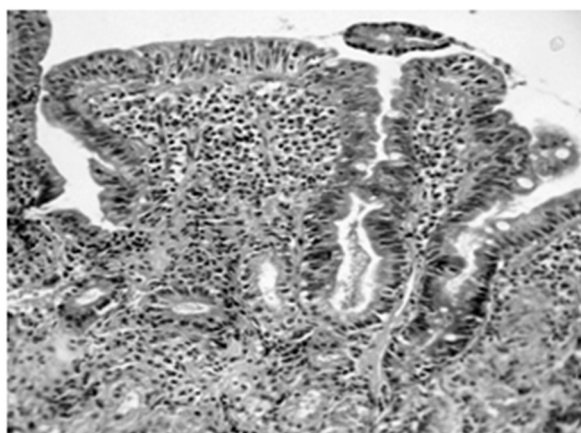
Astfel, atât în forma tipică, cât și atipică predomină creșterea TTG-IgA ( $\geq 5 \times \text{ULN}$ ) în 69,32% cazuri, comparativ cu avansarea de TTG-IgA ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ) în 30,67% (Tabelul 1).

Anticorpii	Forma tipică	Forma atipică	Total
TTG-IgA	%	%	%
- $\geq 50 \text{ U/L}$	81,82	56,83	69,32
- $\geq 100 \text{ U/L}$	18,18	43,17	30,67

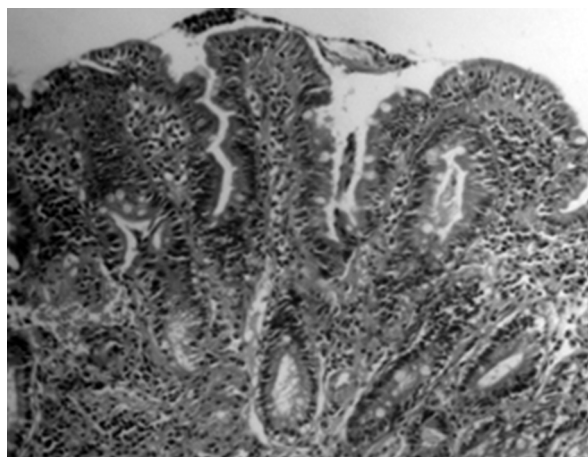
**Tabelul 1. Valoarea TTG-IgA ( $N < 10 \text{ U/ml}$ ), în funcție de forma clinică a bolii celiace.**

Examenul endoscopic superior a consemnat diverse leziuni la copiii cu boală celiacă: mucoasă eritematoasă – 86,21% copii, mucoasă hiperplazică – 39,66% pacienți, dezorganizarea rețelei vasculare – 10,34% cazuri, mucoasă palidă – 1,72% cazuri.

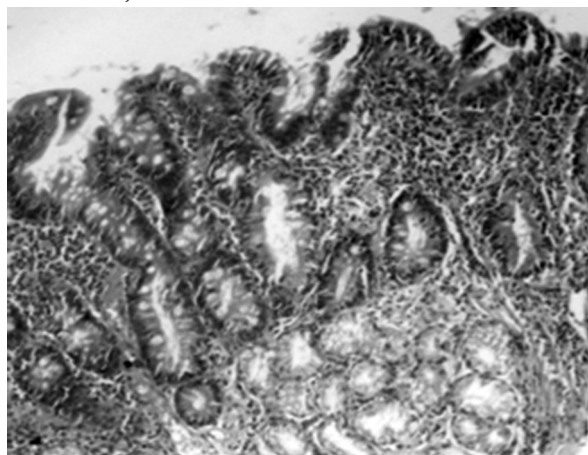
Examenul histologic a reliefat particularitățile arhitectonice și morfofuncționale ale mucoasei duodenale și jejunale, în funcție de locul de colectare a biopsiei și de subloturile de vârstă a copiilor cu boală celiacă, în raport cu particularitățile de normă convențională. Structurile vilozitare au manifestat modificări de formă, volum, variații ale raportului dintre limfocitele intraepiteliale și enteriocite (LIE/Ec), precum și diverse grade de atrofie. În studiul dat au fost incluși pacienții cu modificări morfologice tip Marsh 3. În acest stadiu, explorările histologice au relevat particularități de deformare și aplatizare a mucoasei, distructive infiltrativ-celulare și în divers raport proliferativ-epiteliale (Figurile 3-8), totodată constatându-se și diverse variații în funcție de caracteristicile morfologiei privind raportul vilozitate/criptă, densitatea populației în lamina mucosală și la nivelul învelișului epitelial.



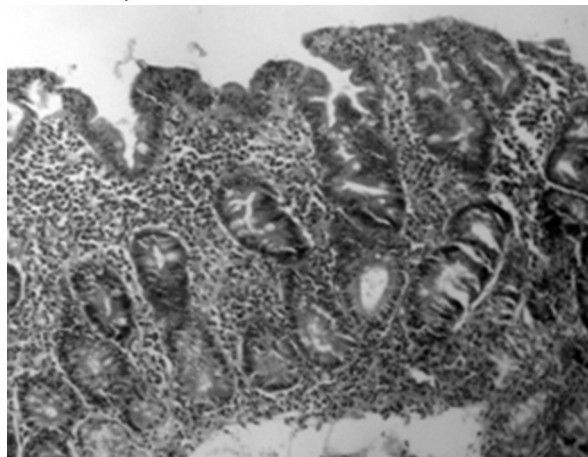
**Fig. 3. Mucoasa duodenului în stadiul Marsh 3a:**  
subatrofia sau atrofia ușoară a vilozităților,  
 $\times 75$ , colorație H&E



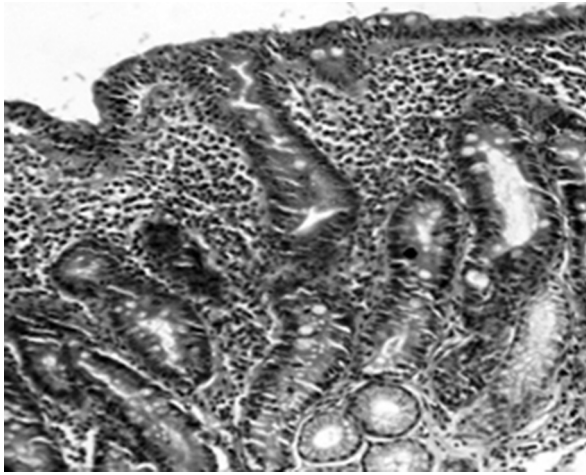
**Fig. 4. Mucoasa jejunului în stadiul Marsh 3a:**  
atrofie ușoară a vilozităților,  
infiltrație difuză,  
procese proliferative vilozitate/criptă,  
 $\times 75$ , colorație H&E



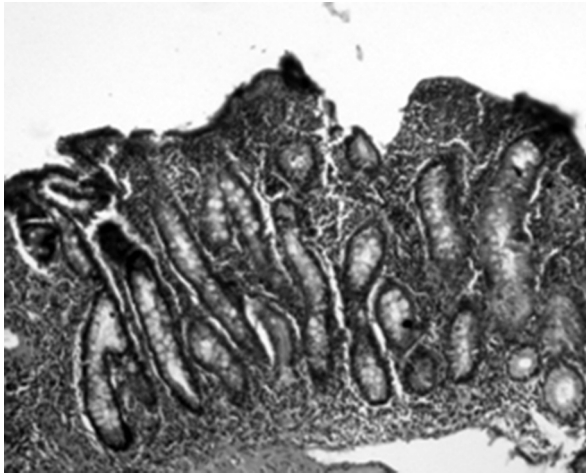
**Fig. 5. Mucoasa duodenului în stadiul Marsh 3b:**  
atrofie moderată a vilozităților,  
infiltrație difuză,  
procese proliferative vilozitate/criptă,  
 $\times 75$ , colorație H&E



**Fig. 6. Mucoasa jejunului în stadiul Marsh 3b:**  
atrofie moderată a vilozităților,  
infiltrație difuză,  
procese proliferative vilozitate/criptă,  
 $\times 75$ , colorație H&E



**Fig. 7. Mucoasa duodenului în stadiul Marsh 3c:**  
atrofie totală a vilozităților,  
infiltrație difuză,  
procese proliferative vilozitate/criptă,  
×75, colorație H&E



**Fig. 8. Mucoasa jejunului în stadiul Marsh 3c:**  
atrofie totală a vilozităților,  
infiltrație difuză,  
procese proliferative vilozitate/criptă,  
×75, colorație H&E

Astfel, modificările patologice atestate în cadrul prezenței atrofiei mucoasei relevante clasificării Marsh 3, în trei substadii, au permis o reflectare mai detaliată a morfologiei prezente în acest stadiu. Așadar, stadiul Marsh 3a a constituit 27 (67,5%) cazuri, Marsh 3b – 10 (25%), Marsh 3c – 3 (7,5%) cazuri.

Ținem să evidențiem, că stadiul Marsh 3c s-a evidențiat printr-o atrofie marcantă, totală a vilozităților, devenind

Anticorpii	Forma tipică	Forma atipică	Total
TTG-IgA	%	%	%
- $\geq 50$ U/L	81,82	56,83	69,32
- $\geq 100$ U/L	18,18	43,17	30,67
Ex. histologic	%	%	%
Marsh 3a	85	50	67,5
Marsh 3b	15	35	25
Marsh 3c	0	15	7,5

**Tabelul 2. Valoarea TTG-IgA ( $N < 10U/ml$ ) și leziunile morfologice (stadiul Marsh3), în dependență de forma clinică.**

cu predilecție plată, doar la copiii cu vârsta cuprinsă între 14 și 17 ani (Figurile 7-8).

Remarcăm faptul că, în rezultatul analizei morfologice, în raport cu valorile TTG-IgA, putem reitera, că creșterea nivelului TTG-IgA ( $\geq 5xULN$ ) este, la fel, de reprezentativ ca avansarea de  $\geq 10$  ori a TTG-IgA, pentru stabilirea diagnosticului de boală celiacă, fără examen endoscopic, histologic (Tabelul 2).

## DISCUȚII

Boala celiacă reprezintă o patologie cu deficiențe esențiale în stabilirea timpurie a diagnosticului. Odată cu creșterea copilului, recunoașterea patologiei este mai dificilă, ca urmare stabilirea diagnosticului este mult prea tardivă, ceea ce se răsfrânge negativ asupra creșterii și dezvoltării copilului.

Aspectele clinice clasice ale bolii celiace, publicate în anii 1990, nu mai prezintă valoare aplicativă în cazul bolii celiace contemporane. Expresia clinică poate fi extrem de variată, simptomele clinice pot fi absente sau subtile, în prezent nicio manifestare nu este patognomonică; astfel, pentru stabilirea diagnosticului este necesar un grad crescut de suspiciune, cooperarea familiei și un examen clinic și paraclinic multidisciplinar. Forma tipică a fost apreciată în 33,33% cazuri, la preșcolari și forma atipică – în 66,67%, la școlarii mici și cei mari. Astfel, dintre manifestările clinice studiate s-au evidențiat: durerile abdominale 73,62%, diminuarea poftei de mâncare 84,43%, retardul ponderal 71,82%, retardul statural 59,46%, distensia abdominală 41,7%, scaunul neformat 33,38%, vome unice 31,03%, meteorism 30,5%.

Manifestările extradigestive la copiii cu boală celiacă au fost prezente în 66,38% cazuri, dintre care la 25% copii a fost desemnată doar o manifestare, iar la 41,38% pacienți – două sau mai multe manifestări. Au predominat manifestările hematologice, anemie refractară 46,8%, mucocutanate – 39,66%, endocrinologice 34,2%, manifestări articulare – 12,07%, erupție dentară tardivă, după 1 an – 9,08%, oftalmologice (șalazioane recidivante) 4%.

Astfel, atât în forma tipică, cât și atipică predomină creșterea TTG-IgA ( $\geq 5xULN$ ) în 69,32% cazuri, comparativ cu avansarea de TTG-IgA ( $\geq 10xULN$ ) în 30,67%.

Examenul endoscopic superior a consemnat diverse leziuni la copiii cu boală celiacă: mucoasă eritematoasă – 86,21% copii, mucoasă hiperplazică – 39,66% pacienți, dezorganizarea rețelei vasculare – 10,34% cazuri, mucoasă palidă – 1,72% cazuri.

Examenul histologic, în raport cu valorile TTG-IgA, a remarcat că creșterea nivelului TTG-IgA ( $\geq 5xULN$ ) este, la fel, de reprezentativ ca avansarea de  $\geq 10$  ori a TTG-IgA, au relevat particularități de deformare și aplatizare a mucoasei, distructive infiltrativ-celulare și în divers raport proliferativ-epiteliale.

Examinarea complexă a pacienților, în special la nivelul asistenței medicale primare și direcționarea inopinată, a cazurilor suspecte, la asistența medicală specializată de ambulator (IMSP Departamentul Consultativ Specializat Integrat), suplinită cu screening serologic și secția Gastroenterologie și hepatologie (IMSP IMȘIC), ar permite evitarea lacunelor în diagnosticul precoce al bolii celiace la copii.

## CONCLUZII

Valorile majorate ale TTG-IgA ( $\geq 5 \times \text{ULN}$ ) sunt, la fel, de reprezentative ca avansarea TTG-IgA ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ), în raport cu manifestările clinice, examenul endoscopic și histologic. Astfel, utilizarea unui sistem de scorificare a nivelurilor majorate ale TTG-IgA poate facilita identificarea de corelații semnificative, relevante, între titrele serologice și examenul endoscopic, histologic, la copii cu boala celiacă.

Iar, Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului (IMSP IMȘIC) este unica instituție de vârf, de nivelul III (terțiar) care poate asigura toate etapele managementului de diagnostic neinvaziv și precoce, conform liniilor directoare actuale (ESPGHAN, 2020) a pacienților cu boala celiacă, de la examen clinic multidisciplinar, la screening serologic și examen endosco-

pic, histologic (la necesitate), precum și monitorizarea ulterioară a acestor pacienți.

## BIBLIOGRAFIE

1. Clichici Diana. Evaluarea particularităților clinice, serologice și morfologice în diagnosticul precoce al bolii celiace la copii. Teză de doctor în științe medicale, 2018. CZU: [616.341-008.1-056.3-07-053.2+615.874.2] (043.2)
2. Singh P, Arora P, Strand TA et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-836. e2.
3. Umberto V; Giacomo C.; Vincenzo S. et al. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. In: *BMC Gastroenterol.*, 2014; nr. 14, p. 194.
4. Cecilia M.; GianVincenzo Z.; Dario D. et al. Celiac disease in children. In: *International journal of digestive diseases*, 2015, vol. 1, p. 1-7.
5. New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease. ESPGHAN, 2020. [https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Clinical-Advice-Guides/2020\\_New\\_Guidelines\\_for\\_the\\_Diagnosis\\_of\\_Paediatric\\_Coeliac\\_Disease](https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Clinical-Advice-Guides/2020_New_Guidelines_for_the_Diagnosis_of_Paediatric_Coeliac_Disease)