

ARTICOL DE CERCETARE

Evaluarea particularităților clinice sugestive în diagnosticul precoce al bolii celiace versus sindromul malabsorbției intestinale la copii: studiu caz-control

Ion Mihiu^{1*}, Diana Clichici¹

¹Departamentul de pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 06.12.2017

Data acceptării spre publicare: 28.02.2018

Autor corespondent:

Ion Mihiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Departamentul de pediatrie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Burebista 93, Chișinău, Republica Moldova, MD-2062

e-mail: ion.mihu@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Recunoașterea timpurie a manifestărilor clinice ale bolii celiace printre pacienții cu malabsorbție intestinală.

Ipoteza de cercetare

Evaluarea manifestărilor clinice sugestive de vârstă pentru stabilirea precoce a diagnosticului bolii celiace la copii.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Evidențierea tabloului clinic al bolii celiace versus malabsorbția intestinală la copii permite un diagnostic precoce, cu minimalizarea ratei complicațiilor.

Rezumat

Introducere. Boala celiacă constituie o dilemă a gastroenterologiei moderne. Tabloul clinic a suferit multiple modificări, de la manifestări digestive tipice, la mai puțin specifice extraintestinale, care impune o prudență deosebită din partea specialiștilor.

Material și metode. Studiu retrospectiv, caz-control. Comparat spectrul și frecvența manifestărilor clinice ale bolii celiace și sindromului de malabsorbție în funcție de grupurile de vârstă la copii. Statistică descriptivă.

Rezultate. Forma tipică a fost prezentă doar la copiii pre-

RESEARCH ARTICLE

Assessment of suggestive clinical particularities in early diagnosis of celiac disease versus intestinal malabsorption syndrome in children: case-control study

Ion Mihiu^{1*}, Diana Clichici¹

¹Department of pediatrics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 06.12.2017

Accepted for publication on: 28.02.2018

Corresponding author:

Ion Mihiu, PhD, univ. prof.

Department of pediatrics

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2062

e-mail: ion.mihu@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Early recognition of clinical manifestations of celiac disease among patients with intestinal malabsorption.

Research hypothesis

Evaluation of age-related clinical manifestations for the early diagnosis of celiac disease in children.

Article's added novelty on the scientific topic

Highlighting the clinical picture of celiac disease versus intestinal malabsorption in children allows early diagnosis with minimization of complications.

Abstract

Introduction. Celiac disease is a dilemma of modern gastroenterology. The clinical picture has undergone multiple changes, from typical digestive manifestations, to less specific extraintestinal, requiring special care by specialists.

Material and methods. Retrospective study, case-control. Comparison of the spread and frequency of clinical manifestations of celiac disease and malabsorption syndrome according to age groups in children. Descriptive statistics.

Results. The typical form was present only in preschool children in 11 (33%) cases, and atypical – in 22 (67%) cases,

școlari, în 11 (33%) cazuri, și atipică – în 22 (67%) de cazuri, cu următoarele caracteristici clinice predominante: 3-4 scaune/zi – la 20 (61%) de copii, nefermentate – în 23 (70%) de cazuri, terciiforme – 19 (58%) cazuri, păstoase – la 13 (39%) copii, voluminoase – la 9 (27%) copii; hiporexie – în 23 (70%) de cazuri; retard statural – la 21 (64%) de copii și retard ponderal – la 31 (53%) de copii; meteorism – la 26 (79%) de copii; vome unice – în 15 (45%) cazuri, dureri ușoare – la 15 (45%) copii, cu localizare în regiunea mezogastrică – la 27 (82%) copii, dermatită atopică – la 11 (33%) copii, erupție dentară tardivă – în 8 (24%) cazuri. La școlarii mici, forma atipică s-a caracterizat prin dureri abdominale moderate în 9 (69%) cazuri, cu localizare în mezogastru – la 9 (69%) copii, cefalee – la 7 (54%) copii, retard ponderal – la 4 (31%) copii și statural – la 2 (15%) copii, stomatită recidivantă – la 4 (31%) copii, constipație – 3 (23% cazuri). Școlarii mari, cu forma atipică a bolii, prezentau dureri abdominale moderate – 8 (67%) pacienți, cu localizare în epigastru – 10 (83%) copii și mezogastru – 9 (75%) copii; cefalee – la 6 (50%) copii, artralgiile – la 6 (50%) copii, labilitate emoțională – la 5 (42%) copii, pubertate întârziată – în 4 (33%) cazuri, retard statural – la 3 (25%) copii și ponderal – la 4 (33%) copii; constipație – la 3 (25%) copii, fisuri ale mucoaselor – la 3 (25%) copii, metroragii – la 3 (25%) adolescente, alopecie – la 2 (17%) copii.

Concluzii. Recunoașterea manifestărilor clinice sugestive în funcție de vârstă ale bolii celiace la copii, a permis stabilirea diagnosticului precoce, cu inițierea dietei fără gluten, care este esențială pentru creșterea și dezvoltarea acestor copii.

Cuvinte cheie: boală celiacă, manifestări clinice sugestive, diagnostic precoce.

Introducere

Boala celiacă reprezintă o patologie sistemică, cauzată de ingestia de gluten și prolaminele înrudite, la persoanele susceptibile genetic [1]. În pofida multiplelor studii, diagnosticul precoce al bolii celiace la copii rămâne o preocupare constantă a gastroenterologiei moderne.

Prevalența generală a bolii celiace constituie 1,0%, fiind similară în Europa și în America de Nord [2, 3, 4]. Cea mai mare prevalență la nivel mondial constituie 5,6%, înregistrată în populația pediatrică Saharawi [2]. În țările în curs de dezvoltare cu risc scăzut, prevalența bolii celiace constituie 0,14-5,7%, iar în populația cu risc crescut este de 1,2-55,0% [6]. Raportul pe sexe (feminin/masculin) constituie de la 1:3-1,5:1,0 [6]. Raportul dintre cazurile bolii celiace diagnosticate și nediate diagnosticate variază de la o țară la alta: de la 1:2 – în Finlanda și de 1:10 – în SUA, Argentina și Germania [5].

În trecut, boala celiacă a fost considerată o patologie rară, care afectează exclusiv sugarii și se manifestă prin diaree, retard fizic și distensie abdominală. Însă, pe parcursul ultimilor ani, ea a devenit o maladie sistemică autoimună, care afectează toate categoriile de vârstă [6].

După *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2016*, forma clasică a bolii celiace debutează, de obicei, în a doua jumătate a primului an de viață, după 2-8 săptămâni de

with the following predominant clinical features: 3-4 defecations / day – 20 (61%) children, unfermented – in 23 (70%) cases, terciiforms – 19 (58%) cases, pasty – to 13 (39%) children, voluminous – to 9 (27%) children; hyporexia – in 23 (70%) cases; statural retardation – to 21 (64%) children and weight-loss – to 31 (53%) children; meteorism – to 26 (79%) children; unique vomiting – to 15 (45%) cases, mild pain – to 15 (45%) children with mezogastric localization – in 27 (82%) children, atopic dermatitis – 11 (33%) children, late dental eruption – in 8 (24%) cases. In little pupils, the atypical form was characterized by moderate abdominal pain in 9 (69%) cases, with mesogastric localization – in 9 (69%) children, headache – at 7 (54%) children, weighted retardation – in 4% children and statural retardation – in 2 (15%) children, recurrent stomatitis – in 4 (31%) children, constipation – in 3 (23%). Major pupils with the atypical form of the disease had moderate abdominal pain – in 8 (67%) patients with epigastric localization – in 10 (83%) children and mesogastric – in 9 (75%) children; headache – at 6 (50%) children, arthralgia – at 6 (50%) children, emotional lability – at 5 (42%), late puberty – at 4 (33%) children, statural retardation – at 3 (25%) children and weigh retardation – at 4 (33%) children, constipation – at 3 (25%) children, mucosal fissure – at 3 (25%) children, metrorrhagia – at 3 (25%) adolescents, alopecia – at 2 (17%) children.

Conclusions. Recognizing age-specific clinical manifestations of celiac disease in children has made it possible to establish an early diagnosis with the initiation of a gluten-free diet that is essential for the growth and development of these children.

Key words: celiac disease, suggestive clinical manifestations, early diagnosis.

Introduction

Celiac disease is a chronic autoimmune disorder, caused by ingestion of gluten and related prolamins in genetically susceptible individuals [1]. Despite multiple studies, early diagnosis of celiac disease in children remains a constant concern of modern gastroenterology.

The overall prevalence of celiac disease is 1.0%, similar in Europe and North America [2, 3, 4]. The worldwide highest prevalence is 5.6% in the Saharawi pediatric population [2]. In low-risk developing countries the prevalence of celiac disease is 0.14-5.7%, and in the high risk population it is 1.2-55.0% [5]. The ratio by sex (female / male) is from 1:3-1.5:1.0 [2]. The ratio of cases of diagnosed and undiagnosed celiac disease varies from one country to another: from 1: 2 – in Finland and 1:10 – in the USA, Argentina and Germany [5].

In the past, celiac disease has been considered a rare pathology that affects infants exclusively and is manifested by diarrhea, physical retardation and abdominal distension. However, over the past few years, it has become an autoimmune systemic disorder that affects all age groups [6].

By the *World Gastroenterology Organization Guidelines 2016*, the classic form of celiac disease usually begins in the second half of the first year of life, 2-8 weeks after the introduction of gluten into the diet. Clinically, it is manifested by

la introducerea glutenului în alimentație. Clinic este manifestată prin retard staturponderal, vome, diaree, distensie abdominală, anemie deficitară, iritabilitate [5]. Pe parcursul ultimilor două decenii, s-a înregistrat o creștere evidentă a formelor atipice, cu debut la 2-3 ani, la care predomină manifestările extraintestinale, iar cele digestive trec pe plan secundar sau lipsesc [6].

În iunie 2017, *Celiac Disease Foundation și North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, au elaborat un ghid clinic pentru diagnosticul și managementul bolii celiace la copii [7]. Conform Phillips (2017), diagnosticarea bolii celiace la copii este o provocare, deoarece semnele și simptomele bolii variază, de la cele gastrointestinale (durere abdominală, diaree, constipație), până la simptomele extraintestinale (fatigabilitate, retard fizic, pubertate întârziată), care pot fi subtile, intermitente sau inexistente [7].

În prezent, din cauza manifestărilor atipice ale bolii celiace, vârsta stabilirii diagnosticului crește, comparativ cu deceniile anterioare [3]. Deci, odată cu tergiversarea diagnosticului, crește și riscul apariției complicațiilor (deficiențe nutriționale, osteoporoză, tulburări maligne și autoimune) [1].

În această ordine de idei, scopul studiului a fost evaluarea particularităților clinice sugestive ale bolii celiace la copii, versus malabsorbția intestinală.

Material și metode

Studiul descriptiv, de tip caz-control, a fost efectuat pe parcursul anilor 2012-2016 în Secția de gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutului Mamei și Copilului.

Protocolul de studiu a primit aviz pozitiv din partea Comitetului de Etică al Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 34 din 27 februarie 2013). Înainte de înrolare, reprezentantul legal al fiecărui pacient a semnat acordul informat.

În studiu au fost înrolați 58 de copii cu boală celiacă (lotul „boală celiacă”, BC) și 58 de copii cu malabsorbție intestinală (lotul „malabsorbție intestinală”, MI). Vârsta copiilor a fost cuprinsă între 2 și 17 ani. Ei au fost repartizați în 3 subloturi, conform perioadelor copilăriei: sublotul I – preșcolarii (2-6 ani); sublotul II – școlarul mic (7-11 ani) și sublotul III – școlarul mare (12-17 ani).

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, de laborator (generale și specifice), endoscopice și histologice;
- semnarea consimțământului informat.

Criteriile de excludere:

- copii cu vârsta până la 2 ani;
- pacienți cu malabsorbție intestinală;
- refuzul părinților sau tutorei legitime 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.

staturponderal retardation, vomiting, diarrhea, abdominal distension, anemia deficient, irritability [5]. Over the past two decades, there has been a clear increase in atypical forms, with a 2-3 year onset, in which extraintestinal manifestations predominate and digestive ones are secondary or absent [6].

In June 2017, *the Celiac Disease Foundation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, developed a clinical guide for the diagnosis and management of celiac disease in children [7]. According to Phillips (2017), diagnosis of celiac disease in children is a challenge, because the signs and symptoms of the disease range from gastrointestinal (abdominal pain, diarrhea, constipation) to extraintestinal symptoms (fatigue, physical retardation, delayed puberty) may be subtle, intermittent or non-existent [7].

At present, due to atypical manifestations of celiac disease, the age of diagnosis is increased compared to previous decades [3]. So, with the delay in diagnosis, the risk of complications (nutritional deficiencies, osteoporosis, malignant and autoimmune disorders) increases [1].

In this regard, the aim of the study was to evaluate the clinical particularities of celiac disease suggestive in children versus intestinal malabsorption.

Material and methods

The descriptive, case-control study was conducted during the 2012-2016 years in the Department of Gastroenterology and Hepatology of the Mother and Child Institute.

The study protocol received a positive opinion from The Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemițanu* SUMPH (report no. 34 of 27 February 2013). Prior to enrollment, the legal representative of each patient signed the informed agreement.

The study enrolled 58 children with celiac disease („*celiac disease*” group, CD) and 58 children with intestinal malabsorption (group „*intestinal malabsorption*”, IM). The age of children was between 2 and 17 years. They were divided into 3 subgroups, according to childhood periods: subgroup I – preschool (2-6 years); subgroup II – small pupils (7-11 years) and subgroup III – major pupils (12-17 years).

The inclusion criteria in the study were:

- children aged over 2 years;
- patients diagnosed with celiac disease, confirmed by clinical, laboratory (general and specific), endoscopic and histological criteria;
- signing informed consent.

Exclusion criteria:

- children up to 2 years of age;
- patients with intestinal malabsorption;
- refusal of the patient's parent or guardian to carry out the necessary examinations in the study.

The children included in the research, were subjected to the general and anamnestic data collection, general and specific laboratory tests, instrumental examinations, including the upper endoscopic examination, with biopsy sampling.

The volume of the representative sample needed to assess the suggestive clinical particularities was determined by the following formula:

Volumul eşantionului reprezentativ necesar pentru aprecierea particularităților clinice sugestive a fost determinat prin următoarea formulă de calcul:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2 = 0,039 \times 0,96 (1,96/0,05)^2 = 57,53$$

unde:

n – volumul eşantionului reprezentativ;

P – probabilitatea de apariție a fenomenului. Conform datelor bibliografice, cota bolii celiace la copii din patologia tractului gastrointestinal constituie, în medie 3,9% ($P=0,039$);

α – nivelul de încredere. Valoarea estimată în cadrul distanței proporției cercetate pentru 95,0% de veridicitate a rezultatelor obținute, $Z\alpha=1,96$;

d – distanța sau toleranța. Cât de aproape de proporția care ne interesează dorim să fie valoarea estimată ($d=0,05$).

Criterii de diagnostic pentru boala celiacă:

1. Manifestări clinice: retard staturo-ponderal, dureri abdominale, diaree/constipație, meteorism, distensie abdominală, vome, anemie deficitară, artralgie, cefalee, iritabilitate, retard pubertar, amenoree, dismenoree.
2. Teste serologice specifice: anticorpi transglutaminază de clasa IgA și clasa IgG pozitivi.
3. Prezența leziunilor histologice specifice conform criteriilor Marsh.

Criterii de diagnostic pentru malabsorbția intestinală:

1. manifestări clinice: retard staturo-ponderal, dureri abdominale, diaree/constipație, meteorism, distensie abdominală, vome.
2. Teste serologice specifice: anticorpi transglutaminază IgA și IgG negativi.
3. Absența leziunilor histologice specifice conform criteriilor Marsh.

Pentru analiza volumului de date colectate, au fost utilizate programele de prelucrare statistică: SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20 și Microsoft Excel 2010, cu aplicarea setului de programe statistice SPSS v18.0, QUANTO v1.2, Review Manager (RevMan) v5.1, GMDR software Beta 0.9. Modul de prezentare al datelor: valori absolute și relative, cu devieri standard.

Rezultate

Vârsta medie de debut al manifestărilor clinice la pacienții cu boală celiacă a constituit $45,4 \pm 4,56$ luni, iar cea de stabilire a diagnosticului a fost $86,1 \pm 7,15$ luni. Astfel, durata medie de stabilire a diagnosticului a constituit $40,7 \pm 3,45$ luni (Tabelul 1).

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2 = 0,039 \times 0,96 (1,96/0,05)^2 = 57,53$$

where:

n – volume of the representative sample;

P – probability of occurrence of the phenomenon. According to the bibliographic data, the share of celiac disease in children in the gastrointestinal tract pathology, averaging 3.9% ($P=0.039$);

α – the level of trust. Estimated value within the distance of the investigated proportion for 95.0% of the veracity of the obtained results, $Z\alpha=1.96$;

d – distance or tolerance. How close to the proportion we are interested in is the estimated value ($d=0.05$).

Diagnostic criteria for celiac disease were:

1. Clinical manifestations: staturo-ponderal retardation, abdominal pain, diarrhea / constipation, meteorism, abdominal distension, vomiting, anemia deficient, arthralgia, headache, irritability, pubertal retardation, amenorrhea, dysmenorrhea.
2. Specific serological tests: IgG and IgG transglutaminase antibodies.
3. Presence of specific histological lesions according to Marsh criteria.

Diagnostic criteria for intestinal malabsorption:

1. Clinical manifestations: staturo-ponderal retardation, abdominal pain, diarrhea / constipation, meteorism, abdominal distension, vomiting.
2. Specific serological tests: negative IgA and IgG transglutaminase antibodies.
3. Absence of specific histological lesions according to Marsh criteria.

To analyze the collected data volume, were used statistical processing programs: SPSS Statistics for Windows, version 20 and Microsoft Excel 2010, with the application of SPSS v18.0 statistic programs, SPSS v18.0, QUANTO v1.2, Review Manager (RevMan) v5.1, GMDR software Beta 0.9. Data presentation mode: absolute and relative values, with standard deviations.

Results

The average age of onset of clinical manifestations in patients with celiac disease was 45.4 ± 4.56 months, and the diagnosis was 86.1 ± 7.15 months. Thus, the average duration of diagnosis consisted of 40.7 ± 3.45 months (Table 1).

Tabelul 1. Repartizarea pacienților conform vârstei medii de debut și celei de stabilire a diagnosticului de boală celiacă ($n=58$).

Table 1. Distribution of patients by mean age of onset and diagnosis of celiac disease ($n=58$).

Criterii Criteria	Debut clinic, luni Clinic onset, months	Confirmarea diagnosticului, luni Confirmation of diagnosis, months
Categoriile de vârstă Age categories		
♦ 2-6 ani / 2-6 years	19,7±2,3	45,9±3,4
♦ 7-11 ani / 7-11 years	64,6±4,7	107,1±3,4
♦ 12-17 ani / 12-17 years	95,3±5,3	173,9±5,0
Forma clinică Clinical form		
♦ tipică / typical	9,9±1,5	30,7±2,8
♦ atipică / atypical	53,7±4,9	99,0±7,7

Tablelul 2. Manifestări clinice digestive la copii din loturile de studiu.**Table 2.** Clinical digestive manifestations in children from study groups.

Caracteristici <i>Characteristics</i>	Lotul „boală celiacă” <i>Subgroup “Celiac Disease”</i>			Lotul „malabsorbție intestinală” <i>Subgroup “Intestinal Malabsorption”</i>		
	Preșcolari <i>Pre-schools</i>	Școlarul mic <i>Little pupils</i>	Școlarul mare <i>Major pupils</i>	Preșcolari <i>Pre-schools</i>	Școlarul mic <i>Little pupils</i>	Școlarul mare <i>Major pupils</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pofta de mâncare <i>Appetite</i>						
♦ inapetență / <i>loss of appetite</i>	8 (24)	-	3 (25)	3 (7)	1 (10)	-
♦ păstrată / <i>preserved</i>	2 (6)	6 (46)	4 (33)	22* (51)	4 (40)	5 (100)
♦ hiporexie / <i>hyporexia</i>	23* (69)	3 (23)	4 (33)	17 (39)	4 (40)	-
♦ hiperrexie / <i>hyperrexia</i>	-	4 (30)	1 (8)	1 (2)	1 (10)	-
Vome <i>Vomiting</i>						
♦ lipsă / <i>absent</i>	18 (54)	13 (100)	9 (75)	34 (79)	9 (90)	5 (100)
♦ unice / <i>unique</i>	15** (45)	-	3 (25)	7 (16)	-	-
♦ repetate / <i>repeated</i>	-	-	-	2 (4)	1 (10)	-
Intensitatea durerii abdominale <i>Intensity of abdominal pain</i>						
♦ lipsă / <i>absent</i>	5 (15)	2 (15)	-	24 (55)	3 (30)	-
♦ ușoară / <i>little</i>	15 (45)	2 (15)	4 (33)	7 (16)	4 (40)	3 (60)
♦ moderată / <i>moderate</i>	13 (39)	9 (69)	8 (66)	12 (27)	3 (30)	2 (40)
Localizarea durerii abdominale <i>Localisation of abdominal pain</i>						
♦ mezogastru / <i>mezogastric</i>	27* (81)	9** (69)	9 (75)	9 (20)	1 (10)	1 (20)
♦ epigastru / <i>epigastric</i>	1 (3)	7 (53)	10 (83)	7 (16)	4 (40)	2 (40)
♦ infraabdominal / <i>infraabdominal</i>	1 (3)	2 (15)	4 (33)	5 (11)	6 (60)	4 (80)
Distensie abdominală <i>Abdominal distention</i>	11* (33)	-	-	1 (2)	-	-
Meteorism <i>Meteorism</i>	26* (78)	-	1 (8)	15 (34)	-	-
Scaunul <i>Defecation</i>						
♦ oformat / <i>normal formed</i>	8 (24)	13 (100)	12 (100)	31 (72)	8 (80)	5 (100)
♦ nefermentat / <i>unfermentated</i>	23* (69)	-	-	11 (25)	2 (20)	-
♦ terciiform / <i>gruel like</i>	19* (57)	-	-	8 (18)	1 (10)	-
♦ lichid / <i>liquid</i>	6 (18)	-	-	2 (4)	-	-
♦ păstos / <i>pasty</i>	13* (39)	-	-	4 (9)	2 (20)	-
♦ voluminos / <i>voluminous</i>	9** (27)	-	-	1 (2)	-	-
Scaune pe zi <i>Defecations per day</i>						
♦ 1-2 scaune / <i>1-2 defecations</i>	11 (33)	10 (76)	10 (83)	37 (86)	10 (100)	5 (100)
♦ 3-4 scaune / <i>3-4 defecations</i>	20* (60)	-	-	5 (11)	-	-
♦ ≥5 scaune / <i>≥5 defecations</i>	1 (3)	-	-	-	-	-
♦ constipație / <i>Constipation</i>	1 (3)	3 (23)	3 (25)	2 (4)	3 (30)	2 (40)
Indicele statural <i>Statural Index</i>						
♦ malnutritie gr. 1 / <i>malnutrition gr. 1</i>	21** (63)	2 (15)	3 (25)	21 (48)	1 (10)	-
♦ malnutritie gr. 2 / <i>malnutrition gr. 2</i>	9** (27)	1 (7)	2 (16)	1 (2)	-	-
♦ malnutritie gr. 3 / <i>malnutrition gr. 3</i>	-	-	1 (8)	-	-	-
Indicele ponderal <i>Ponderal Index</i>						
♦ malnutritie gr. 1 / <i>malnutrition gr. 1</i>	23* (69)	4 (30)	4 (33)	16 (37)	1 (12,5)	-
♦ malnutritie gr. 2 / <i>malnutrition gr. 2</i>	7 (21)	1 (7)	4 (33)	-	-	-
♦ malnutritie gr. 3 / <i>malnutrition gr. 3</i>	-	-	1 (8)	-	-	-

Notă / Note: *- p<0,01; **- p<0,001;

Raportul pe sexe a fost: fete – 36 (62%), băieți – 22 (37%).

Forma tipică a bolii a fost înregistrată la 11 (19%) copii, iar cea atipică – la 47 (81%) de copii. Forma tipică a fost prezentă doar la copii preșcolari, în 11 (33%) cazuri. Forma atipică la preșcolari a fost stabilită 22 (67%) de cazuri, precum și la toți școlarii mici și cei mari.

Caracteristicile manifestărilor clinice la copiii din lotul de studiu sunt redată în Tabelul 2.

Manifestările extraintestinale au fost prezente la 43 (66,4%) de copii, dintre care la 15 (25,0%) copii a fost desemnată doar o manifestare, iar la 28 (41,4%) de pacienți – două sau mai multe manifestări (Tabelul 3).

Discuții

Aspectele clinice clasice ale bolii celiace, publicate în anii 1990, nu mai prezintă valoare aplicativă în cazul bolii celiace contemporane. În prezent, nicio manifestare clinică nu este

The gender ratio was: girls – 36 (62%), boys – 22 (37%).

The typical form of the disease was recorded in 11 (19%) children, and the atypical – in 47 (81%) children. The typical form was present only in pre-school children in 11 (33%) cases. The atypical form of pre-school children was established in 22 (67%) of cases, as well as in all little and major pupils.

Characteristics of clinical manifestations in children in the study group are shown in Table 2.

The extraintestinal manifestations were present in 43 (74.14%) children, out of which 15 (25.86%) children were designated only one manifestation, and in 28 (48.28%) patients – two or more manifestations.

Discussion

The classic clinical aspects of celiac disease, published in the 1990s, no longer have any applicative value in contemporary celiac disease. At present, no clinical manifestation is

Tabelul 3. Manifestările extraintestinale la pacienții cu boală celiacă.
Table 3. Extraintestinal manifestations in patients with celiac disease.

Extraintestinale <i>Extraintestinal</i>	Lotul „boală celiacă” <i>Celiac disease group</i>			Total <i>Total</i> <i>n (%)</i>
	preșcolari <i>I subgroup</i> <i>n (%)</i>	școlarul mic <i>II subgroup</i> <i>n (%)</i>	școlarul mare <i>III subgroup</i> <i>n (%)</i>	
Muco-cutanate <i>Muco-cutaneous</i>				
♦ Fisuri ale mucoaselor / <i>Mucosal fissures</i>	-	1 (7)	3 (25)	4 (6)
♦ Stomatită recidivantă / <i>Recidivant stomatitis</i>	-	4 (30)	2 (16)	6 (10)
♦ Dermatită atopică / <i>Atopic dermatitis</i>	11 (33)*	-	-	11 (18)
♦ Alopecie / <i>Alopecia</i>	-	-	2 (16)	2 (3)
Hematologice <i>Haematological</i>				
♦ Epistaxis, echimoze / <i>Epistaxis, ecchymose</i>	-	2 (15)	-	2 (3)
♦ Gingivoragii / <i>Gingival bleeding</i>	-	2 (15)	3 (25)	5 (8)
♦ Metrorragii la adolescente / <i>Metrorrhagia in adolescents</i>	-	-	3 (25)	3 (5)
♦ Amenoree la adolescente / <i>Amenorrhoea in adolescents</i>	-	-	1 (8)	1 (1)
Neurologice <i>Neurological</i>				
♦ Cefalee / <i>Headache</i>	-	7 (53)	6 (50)**	13 (22)
♦ Epilepsie / <i>Epilepsy</i>	-	-	1 (8)	1 (1)
♦ Convulsii unice / <i>Unic convulsions</i>	2 (6)	1 (7)	-	3 (5)
♦ Labilitate emoțională / <i>Emotional lability</i>	4 (12)	2 (15)	5 (41)	11 (18)
♦ Somn neliniștit / <i>Restless sleep</i>	5 (15)	1 (7)	1 (8)	7 (12)
Sistem osteomuscular <i>Osteomuscular system</i>				
♦ Artralgie genunchi / <i>Knee arthralgia</i>	-	-	4 (33)	4 (6)
♦ Artralgie cot / <i>Elbow arthralgia</i>	-	1 (7)	2 (16)	3 (5)
Numărul articulațiilor afectate <i>Number of affected joints</i>				
♦ 2 articulații / <i>2 joints</i>	-	1 (7)	6 (50)	7 (12)
Endocrinologice <i>Endocrinological</i>				
♦ Pubertate întârziată / <i>Delayed puberty</i>	-	-	4 (33)	4 (6)
♦ Nanism izolat / <i>Isolated nanism</i>	-	1 (7)	1 (8)	2 (3)

Notă / Note: * – p<0,05, A/B; ** – p<0,01, A/B.

patognomonică; astfel, pentru stabilirea diagnosticului este necesar un grad crescut de vigilență, cooperarea familiei și un șir de investigații paraclinice.

Ultimele linii directoare ale Organizației Mondiale a Gastroenterologiei referitoare la incidența bolii celiace la nivel mondial, actualizate în anul 2016, au remarcat o creștere semnificativă a incidenței bolii celiace pe parcursul ultimilor 20 de ani, datorită programelor de screening, implimentate în rândul persoanelor din grupul de risc [5].

Tabloul clinic al bolii celiace este extrem de variat; tot mai frecvent se depistează manifestări atipice, care impun o prudență deosebită din partea specialiștilor. Cu regret, lacunele în diagnostic sunt înregistrate și în rândul populației pediatrice din țară. Conform studiului dat, vârsta medie de stabilire a diagnosticului a constituit $40,7 \pm 26,3$ de luni. Cel mai frecvent, acești copii fiind atribuiți categoriei copiilor cu malabsorbție intestinală. Stabilirea tardivă a diagnosticului se răsfrânge negativ asupra creșterii și dezvoltării copilului.

Odată cu creșterea copilului, recunoașterea patologiei este mai dificilă. Conform studiului lui Pulido O. *et al.* (2013) vârsta medie de diagnosticare a maladiei respective la adulți a fost de $12,0 \pm 14,4$ ani (media 5,5 ani), dintre care, la femei - de $12,6 \pm 14,4$ ani (media 7 ani), iar la bărbați - de $10,3 \pm 14,1$ ani (media 4 ani) [8].

Din multitudinea manifestărilor clinice de prezentare a bolii celiace, conform studiului dat, putem menționa prezența manifestărilor clinice generale, întâlnite în toate subloturile de vârstă: retardul fizic și durerea abdominală. Semnele clinice specifice la preșcolari: 3-4 scaune/zi, nefermentate, meteorism, vome, dermatită atopică și erupție dentară întârziată; la copii mari - constipație, fisuri ale mucoaselor, stomatită recidivantă, alopecie, cefalee, labilitate emoțională, artralgie, metroragii la adolescente și pubertate întârziată. Tabloul clinic al bolii celiace frecvent se suprapune cu cel al malabsorbției intestinale, de aceea, fiecare copil suspect necesită o examinare detaliată multidisciplinară, pentru a infirma sau confirma diagnosticul. Studiul dat suplimentează cunoștințele privind aspectele clinice sugestive ale bolii celiace la copii, în funcție de vârstă.

Conform lui Leșanu G. *et al.* (2010) care a studiat pe parcursul a 22 de ani (1985-2006) modelul de prezentare a bolii celiace la copii internați în Spitalul de Urgență pentru Copii din Chișinău, a constatat o creștere semnificativă a numărului de pacienți cu boală celiacă pe parcursul ultimilor ani, cu predominarea formelor atipice, cu manifestări clinice extraintestinale [9]. Deseori, tergiversarea diagnosticului era cauzat atât de prezentarea atipică a bolii celiace, cu predominarea manifestărilor extraintestinale, cât și adresabilității tardive, refuzului părinților pentru efectuarea endoscopiei cu biopsie.

Cea mai bună strategie pentru detectarea bolii celiace include următoarele opțiuni: identificarea activă a cazurilor suspecte, testarea persoanelor din grupul de risc (rude de gradul I și II, tulburări autoimune, diabet zazarat tip I) și screening-ul populației generale [8].

Prevalența bolii celiace este în creștere la nivel mondial, datorită implimentării screeningului activ în rândul populației generale și recunoașterii manifestărilor clinice extraintesti-

pathognomonic; so an increased degree of vigilance, family co-operation, and a number of paraclinical investigations are required to establish the diagnosis.

The latest Global Worldwide Gastroenterology Disease Guidelines, updated in 2016, have seen a significant increase in celiac disease over the past 20 years due to screening programs among people at risk [5].

The clinical picture of celiac disease is extremely varied; there are more and more frequent atypical manifestations, which require a special caution on the part of the specialists. Regrettably, diagnostic gaps are also among the pediatric population in the country. According to this study, the median age of diagnosis was 40.7 ± 26.3 months. Most commonly, these children are assigned to the category of children with intestinal malabsorption. The late diagnosis has a negative impact on the growth and development of the child.

With child growth, recognition of pathology is more difficult. According to the study of Pulido O. *et al.* (2013), the average age of diagnosis of the respective disease in adults was 12.0 ± 14.4 years (average 5.5 years), of which in women - 12.6 ± 14.4 years (average 7 years), and in males - 10.3 ± 14.1 years (average 4 years) [8].

From the multitude of clinical manifestations of celiac disease, according to this study, we can mention the presence of general clinical manifestations encountered in all age subgroups: physical retardation and abdominal pain. Specific clinical signs in pre-school children: 3-4 defecations / day, unfermented, meteorism, vomiting, atopic dermatitis and delayed tooth eruption; in major children - constipation, mucosal cracks, recurrent stomatitis, alopecia, headache, emotional lability, arthralgia, metrorrhagia in adolescents and delayed puberty. The clinical picture of celiac disease frequently overlaps with that of intestinal malabsorption, so every suspected child requires a detailed multidisciplinary examination to invalidate or confirm the diagnosis. This study supplements knowledge of the clinical aspects suggestive of celiac disease in children, by age.

According to Lesanu G. *et al.* (2008), who studied the celiac disease presentation model for children admitted to Children's Emergency Hospital in Chisinau for 22 years (1985-2006), found a significant increase in the number of patients with celiac disease, during the in the last years, with predominance of atypical forms, with extraintestinal clinical manifestations [9]. Often, the delay in diagnosis was caused both by the atypical presentation of celiac disease, with the predominance of extraintestinal manifestations, and late addressability, the refusal of parents to perform biopsy endoscopy.

The best strategy for detecting celiac disease includes the following options: active identification of suspected cases, testing of risk groups (first and second degree relatives, autoimmune disorders, Type I Diabetes) and screening of the general population [10].

Prevalence of celiac disease is on the rise worldwide, due to the implementation of active screening among the general population and the recognition of extraintestinal clinical manifestations. Thus, celiac disease is a medical and social problem due to the negative impact on children through several

nale. Deci, boala celiacă constituie o problemă medico-socială din cauza impactului negativ asupra copiilor prin prisma mai multor aspecte: interzicerea produselor cu gluten, dezvoltarea stărilor carentiale și apariția tumorilor intestinale.

Concluzii

1) Din cauza incidenței în creștere a manifestărilor extraintestinale, recunoașterea bolii celiace a devenit tot mai dificilă pe parcursul ultimilor decenii.

2) Recunoașterea timpurie a manifestărilor clinice sugestive în funcție de vârstă, la toate nivelurile de asistență medicală, ar permite evitarea erorilor diagnostice.

3) Diagnosticul precoce și inițierea dietei fără gluten constituie condiția esențială pentru creșterea și dezvoltarea armonioasă a acestor copii.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea acestui articol. Versiunea finală a fost aprobată de toți autorii.

Declarații de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictelor de interes.

aspects: the ban on gluten products, developing deficient conditions and the appearance of intestinal tumors.

Conclusions

1) Due to the increasing incidence of extraintestinal manifestations, the recognition of celiac disease has become increasingly difficult over the past decades.

2) Early recognition of age-specific clinical manifestations at all levels of healthcare would allow for the avoidance of diagnostic errors.

3) Early diagnosis and initiation of gluten-free diet are essential for the harmonious growth and development of these children.

Author's contribution

All authors have contributed equally to the realization of this article. The final version was approved by all authors.

Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interest.

Referințe / references:

- Mohsin R., Lee J. Tests sérologiques dans la maladie coeliaque. *Can Fam Physician*, 2016; 62 (1): e11-e17. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721855.
- Guandalin S., Vallee P., Windle M., Cuffari C. Pediatric Celiac Disease. Medscape. Updated: Apr. 05, 2017. emedicine.medscape.com/article/932104-overview.
- Tanpowpong P., Broder-Fingert S., Katz A., Camargo C. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 2012; 3(2): e9. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365672.
- Romanos J., Rybak A., Wijmenga C., Wapenaar M. et al. Molecular diagnosis of celiac disease: are we there yet? *Expert Opin. Med. Diagn.*, 2008; 2 (4): 399-416. https://www.researchgate.net/publication/236050120_Molecular_diagnosis_of_celiac_disease_Are_we_there_yet.
- Bai J., Ciacci C., Corazza R., Fried M., Olano C., Rostami-Nejad M. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Celiac Disease. July, 2016. www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/celiac-disease/celiac-disease-english.
- Umberto V., Giacomo C., Vincenzo S., Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.*, 2014; 14: 194. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236812.
- Phillips D. Online clinical guide for pediatric celiac disease released by NASPGHAN, Celiac Disease Foundation. Medscape. September 19, 2017. www.medscape.com/viewarticle/882132.
- Pulido O., Zarkadas M., Dubois S. Clinical features and symptom recovery on a gluten-free diet in Canadian adults with celiac disease. *Can J Gastroenterol.*, 2013; 27 (8): 449-453. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956033.
- Lesanu G., Hurduc V., Becheanu C., Păcuraru D., Catu R., Orășeanu D. Changing pattern of presentation of celiac disease. *Archives of Disease in Childhood*, 2008; 93: pw41. adc.bmj.com/content/93/Suppl_2/pw41