



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Boala celiacă la copil

Protocol clinic național

PCN - 167

Chișinău, 2016

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din, proces verbal nr.3 din 29.09.2016**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.757 din 30.09.2016 cu
privire la actualizarea unor Protocoale clinice naționale**

Elaborat de colectivul de autori:

Ion Mihu IMSP Institutul Mamei și Copilului
Clichici Diana IMSP Institutul Mamei și Copilului

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Iurie Osoianu Compania Națională de Asigurări
Maria Cumpana Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Vladislav Zara Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Ghenadie Curocichin Comisia de specialitate a MS în medicina de familie

CUPRINS

ABREVIERI FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	4
A.PARTEA ÎNTRODUCTIVĂ	4
A1. Exemple de diagnostic	4
A2. Codul bolii	4
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data reviziei următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definiție	5
A.9. Epidemiologie	5
B. PARTEA GENERALĂ	7
<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>	7
<i>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</i>	8
<i>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</i>	9
C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ	11
C.1.1. Algoritmul de diagnostic	11
C.1.2. Algoritmul de diagnostic la pacienții aflați la dietă agliadinică fără diagnostic confirmat de boală celiacă.	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	13
C.2.1. Clasificarea	13
C.2.2. Etiologie și factori de risc	13
C.2.3. Profilaxie	14
C.2.4. Screening	14
C.2.5. Conduita	15
<i>C.2.5.1. Anamneza</i>	15
<i>C.2.5.2. Manifestări clinice</i>	15
<i>C.2.5.3. Diagnostic</i>	17
<i>C.2.5.4. Diagnostic diferențial</i>	21
C.2.6. Tratament	21
<i>C.2.6.1. Tratament nemedicamentos</i>	22
<i>C.2.6.2. Tratament medicamentos</i>	22
C.2.7. Supraveghere	25
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	26
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	27
BIBLIOGRAFIE	27
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU BOALA CELIACA	28
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „BOALA CELIACA LA COPIL”	29

ABREVIERI FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AINS	<i>Antiinflamatoare nesteroidiene</i>
ALT	<i>Alaninaminotransferaza</i>
Anti-HBsAg	<i>Anticorp anti-antigen de suprafață al virusului hepatic B</i>
AST	<i>Aspartataminotransferaza</i>
CIM-X	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a</i>
DEXA	<i>Osteodensitometria</i>
DGP	<i>Proteina gliadinică deaminată</i>
DS	<i>Deviație standard</i>
EMA	<i>Endomisiu</i>
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
FA	<i>Fosfataza alcalină</i>
HIV	<i>Virusul imunodeficienței umane</i>
Ig	<i>Imunoglobulină</i>
IL	<i>Interleukina</i>
IMSP	<i>Instituție Medico-Sanitară Publică</i>
MS	<i>Ministerul Sănătății</i>
N	<i>Norma</i>
NASPGHAN	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.</i>
PCN	<i>Protocol Clinic Național</i>
PTH	<i>Parathormonul</i>
RM	<i>Republica Moldova</i>
T4	<i>Tiroxina</i>
Th	<i>Limfocit T-helper</i>
TSH	<i>Hormonul tireotrop</i>
tTG	<i>Transgutaminaza tisulară</i>
VSH	<i>Viteza de sedimentare a hematiilor</i>

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale privind „Boala celiacă la copil” și constituie drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi utilizate formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA ÎNTRODUCTIVĂ

A1. Exemple de diagnostic:

- *Boala celiacă, forma tipică.*
- *Boala celiacă, forma atipică.*
- *Boala celiacă, forma refractară.*

A2. Codul bolii (CIM 10)

K90.0 Boala celiacă (Intoleranța la gluten)

A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medic de familie și asistenta medicală de familie);
- Centrele de sănătate (medic de familie);
- Centrele medicilor de familie (medic de familie);
- Instituțiile/secțiile consultative (medic gastroenterolog);
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, medic pediatru, medic gastroenterolog);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (medic pediatru, medic gastroenterolog);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului (medic gastroenterolog, medic pediatru).

A.4. Scopurile protocolului

- Diagnosticul precoce.
- Regimul agliadinic în prognosticul și prevenirea complicațiilor.







A.5. Data elaborării protocolului: 2016

A.6. Data reviziei următoare: 2018

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului

Numele	Funcția deținută
Dr. Miha Ion , profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale.	Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
Dr. Clichici Diana	Medic gastroenterolog, secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea institutiei	Persoana responsabilă - semnatura
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie”	
Agenția medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definiție

Boala celiacă maladiе a intestinului subțire (în special a jejunului), determinată de intoleranța la gluten și proteinele înrudite.

A.9. Epidemiologie

	Prevalența, %				
	Populația generală	Adulți	Copii	Sex masculin	Sex feminin
În lume	1:100-300		1: 80-300		
Europa	1:88-262				

	0,8-1,1				
Finlanda	2,0				
Suedia	3,0				
Germania	0,2				
Spania		1:389	1:118		
America de Nord	1:100-200				
SUA	0,4-1,0				
Mexic	1,5-3,6				
America de Sud	1:67-681				
Brazilia	0,1-0,4				
Orientul Mijlociu	1:87-166				
Turcia	0,9-2,4				
Israel	0,12-1,1			0,1	0,14
Iran	0,4-1,2				
Asia					
India	1:100-310 0,56-1,44				
China	18 cazuri descrise în literatură				
Africa	1:18-355				
Sahara de Vest	5,6				
Australia	1:82-251				

Alte categorii

- 1:10 persoane cu rude de gr. I cu maladie confirmată;
- 1:39 persoane cu rude de gr.II cu maladie confirmată;
- 1:56 pacienți simptomatici;
- 1:100 persoane din afara grupului de risc;
- raportul fete>băieți=2:1
- **după vîrsta:**
 - 9-24 luni (forma tipică);
 - 9-10 ani (forma atipică).

Frecvența HLA DQ2 și HLA DQ8

<i>HLA</i>	<i><5 %</i>	<i>5-20%</i>	<i>20%</i>
DQ2	Albania, Canada, Insulele Cook, Indonezia, Japonia, Iordan, Papua Noua Guinee, Filipine, Samoa.	Belarus, Camerun, Costa Rica, China, Cuba, Ecuador, Franța, India, Malaezia, Mexic, Polonia, Singapur, Korea de Sud, Spania, Șri Lanka, Suedia, Taiwan, Thailanda, Turcia, Uganda, Ucraina, Vietnam.	Algeria, Australia, Belgia, Republica Central Africană, Croația, Anglia, Guineea Ecuatorială, insula Bioko, Etiopia, Germania, Grecia, Iran, Irlanda de Sud, Israel, Italia, Mongolia, Noua Zeelandă, Pakistan, Arabia Saudită, Slovenia, Tunisia, SUA.
DQ8	Australia, China, Georgia, Grecia, India de Nord, Spania, Uganda.	Algeria, Belgia, Brazilia, Canada, Croația, englezi caucazieni, Franța, India de Sud, Israel, Italia, Japonia, Rusia, Korea de Sud, Tunisia, Turcia, Ucraina, SUA, americani europeizi.	Argentina, Ecuador, Etiopia, Mexic, Venezuela.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxie primară la moment nu există 	<ul style="list-style-type: none"> Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (caseta 5).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea complicațiilor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 5).
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza eredocolaterală pozitivă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (caseta 6).
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Pacient din grupul de risc. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluare pacientului la prezența mutațiilor genetice (caseta 6).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea bolii celiace (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: <i>tipic</i> la vârsta de 9-24 luni, <i>atipic</i> la preșcolari și adolescenți. Manifestări clinice <i>digestive</i>: retard ponderal apoi statural, diaree cronică, constipație cronică, dureri abdominale periodice, distensie abdominală, anorexie/hiporexie; <i>extradigestive</i>: neurologice, musculare, osteoarticulare, cutaneomucoase, hematologice, endocrine. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, proteina totală, albumina, glucoza), sumarul urinei, coprograma. La necesitate ecografia abdominală, radiografia osoasă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici, de risc și triggeri (casetele 2-4,9); Manifestările clinice (casetele 10-14); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 22).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Suspecție la boala celiacă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultație la medicul gastroenterolog. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 36).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea necesităților metabolice crescute și ameliorarea proceselor de digestie și absorbție a nutrienților. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (casetele 27, 28).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> corijarea proceselor de digestie și absorbție corijarea microbiocenozei intestinale suplinirea deficiențelor nutriționale 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> enzimoterapie de substituție (caseta 30); probioticoterapia (caseta 30); antiseptice intestinale (caseta 30); antiflatulente (caseta 30);

		<ul style="list-style-type: none"> • suplimente de vitamine și minerale (casetele 32, 33).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> • Boala celiacă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, pediatru și medicul de familie (casete 37).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxie primară la moment nu există 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind (casete 5).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenirea complicațiilor. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (casete 5).
1.3. Screening-ul primar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza eredocolaterală pozitivă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea genetică prenatală și postnatală a rudelor de gradul I (casete 6).
1.4. Screening-ul secundar (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacient din grupul de risc. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluare pacientului la prezența mutațiilor genetice (casete 6).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea bolii celiace (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza: <i>tipic</i> la vârsta de 9-24 luni, <i>atipic</i> la preșcolari și adolescenți. • Manifestări clinice <i>digestive</i>: retard ponderal apoi statural, diaree cronică, constipație cronică, dureri abdominale periodice, distensie abdominală, anorexie/hiporexie; <i>extradigestive</i>: neurologice, musculare, osteoarticulare, cutaneomucoase, hematologice, endocrine. • Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, proteina totală, albumina, glucoza, Ca, P, fosfataza alcalină, vitamina D, acid folic, vitamina B6, vitamina B12, Zn, Fe, feritina, capacitatea totală de legare a fierului), coagulograma, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma. • La necesitate ecografia abdominală, radiografia osoasă, endoscopia digestivă superioară și/sau inferioară cu biopsie, examenul genetic, CT/RMN abdominală. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor etiologici, de risc și triggeri (casetele 2-4,9); • Manifestările clinice (casetele 10-14); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (casete 22).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspecție la boala celiacă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Consultație la medicul gastroenterolog. • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (casete 36).

3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea necesităților metabolice crescute și ameliorarea proceselor de digestie și absorbție a nutrienților. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (casetele 27, 28).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> corijarea proceselor de digestie și absorbție corijarea microbiocenozei intestinale suplinirea deficiențelor nutriționale 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> enzimoterapie de substituție (caseta 30); probioticoterapia (caseta 30); antiseptice intestinale (caseta 30); antiflatulente (caseta 30); suplimente de vitamine și minerale (casetele 32, 33).
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Boala celiacă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, pediatru și medicul de familie (caseta 37).

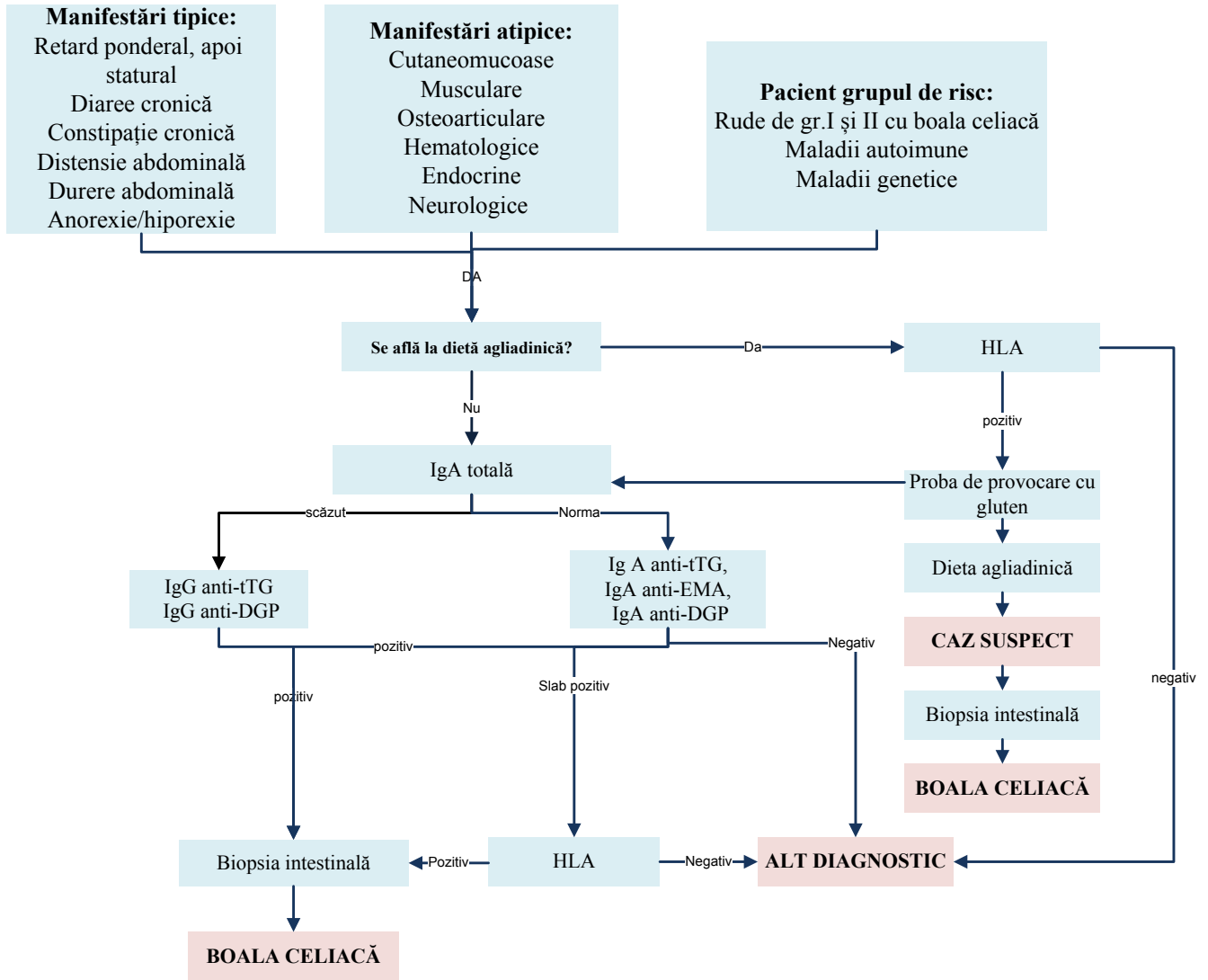
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator. 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 36).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de boala celiacă	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza: tipic la vârsta de 9-24 luni, atipic la preșcolari și adolescenți. Manifestări clinice digestive: retard ponderal apoi statural, diaree cronică, constipație cronică, dureri abdominale periodice, distensie abdominală, anorexie/hiporexie; extradigestive: neurologice, musculare, osteoarticulare, cutaneomucoase, hematologice, endocrine. Investigații de laborator: hemoleucograma, teste biochimice (bilirubina și fracțiile, ALT, AST, proteina totală, albumina, glucoza, , Ca, P, fosfataza alcalină, vitamina D, acid folic, vitamina B6, vitamina B12, Zn, Fe, feritina, capacitatea totală de legare a fierului), coagulograma, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma. La necesitate ecografia abdominală, radiografia osoasă, jejunoscopia cu biopsie duodenală, CT/RMN abdominală. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor etiologici, de risc și triggeri (casetele 2-4,9); Manifestările clinice (casetele 10-14); Investigații paraclinice obligatorii și recomandabile (caseta 22).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul	<ul style="list-style-type: none"> Asigurarea necesităților metabolice crescute și ameliorarea proceselor 	Obligatoriu:

nemedicamentos (C.2.6.1)	de digestie și absorbție a nutrienților.	<ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic (casetele 27,28).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.1)	<p>Protocolul terapeutic necesită gestionare conform răspunsului la regimul agliadinic și simptomatologiei fiind direcționat spre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tratamentul formei refractare de boală; • corijarea proceselor de digestie și absorbție; • corijarea microbiocenozei intestinale; • suplinirea deficiențelor nutriționale. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • corticoterapie (caseta 29); • enzimoterapie de substituție (caseta 30); • probioticoterapia (caseta 30); • antiseptice intestinale (caseta 30); • antiflatulente (caseta 30); • suplimente de vitamine și minerale (casetele 32, 33).
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Evoluția maladiei, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi până la 7-14 zile. 	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnosticul precizat desfășurat; - rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; - recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicarea criteriilor de externare (caseta 36); • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist gastroenterolog, pediatru și medicul de familie (caseta 37); • Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1).

C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ

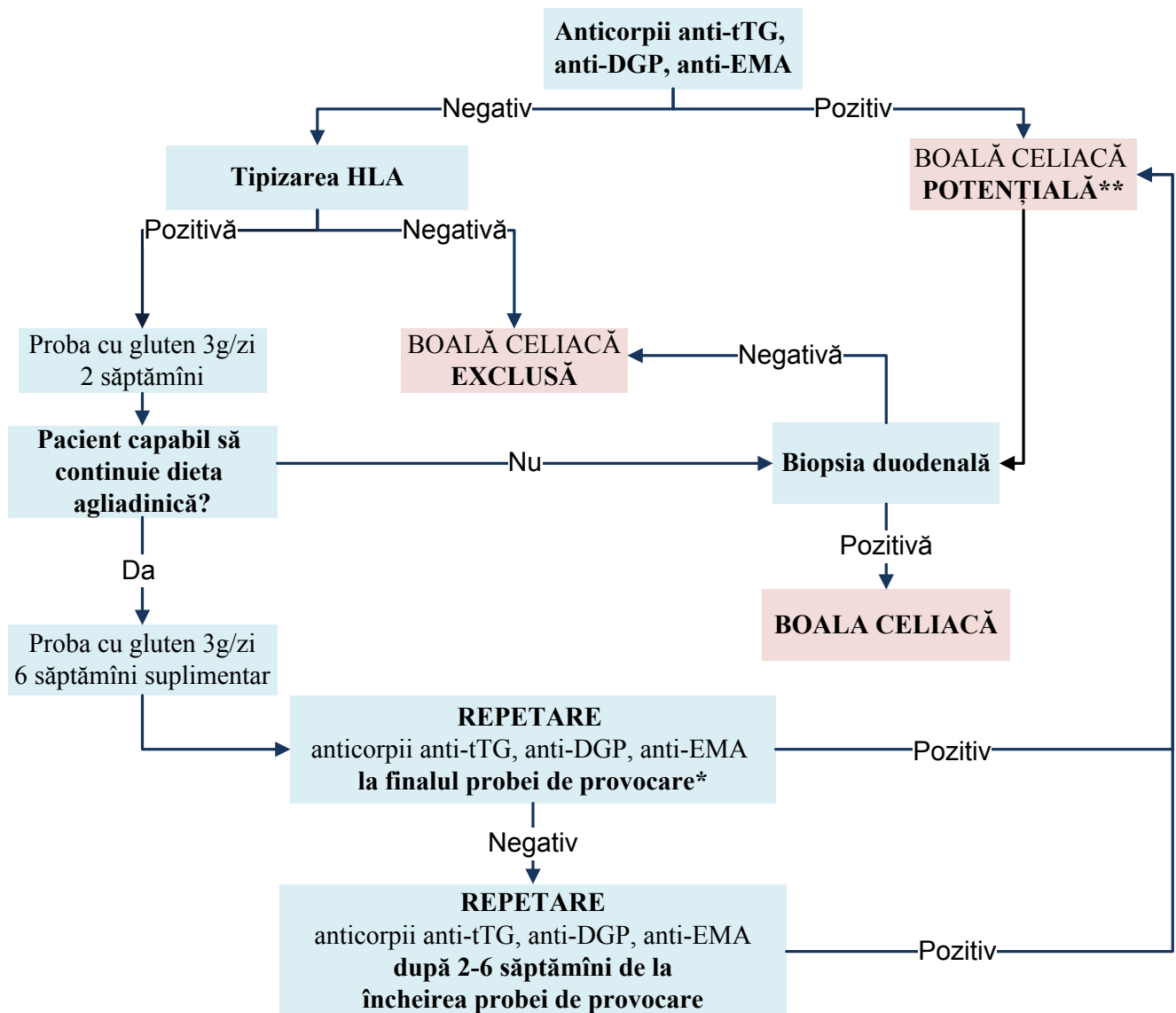
C.1.1. Algoritmul de diagnostic



Notă: testare serologică:

- Ig A anti-tTG, anti-EMA sau anti-DGP în cazurile cu *nivel de normal* IgA serică;
- Ig G anti-tTG sau anti-DGP în cazurile cu *nivel scăzut* de IgA serică.

C.1.2. Algoritm de diagnostic la pacienții aflați la dietă agliadinică fără diagnostic confirmat de boală celiacă.



Notă:

*- proba de provocare cu gluten timp de 2 săptămâni poate da rezultate fals-negative în 10% cazuri, fapt ce argumentează extinderea duratei ei.

** - pacienții cu biopsia duodenală normală, dar serologie pozitivă au *boală celiacă potențială*, fapt ce necesită proba de provocare cu gluten și biopsii repetate pentru diagnosticul pozitiv de boală celiacă sau excluderea lui.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Casetă 1. Forme clinice

Forma	Manifestări clinice	HLA-DQ2/DQ8	Serologie	Histologie	Răspuns la dieta agliadinică peste 1 an
Tipică (clasică)	tipice	+	+	Atrofia vilozitară	+
Atipică (non-clasică)	atipice	+	+	Atrofia vilozitară	+
Silențioasă	absente	+	+	Atrofia vilozitară	+
Latentă	atipice	+	-	Enteropatie ușoară	+
	atipice	+	+	N	+
Potențială	absente	+	+	N	+
Refractară	tipice/ atipice	+	+/-	Atrofia vilozitară	-

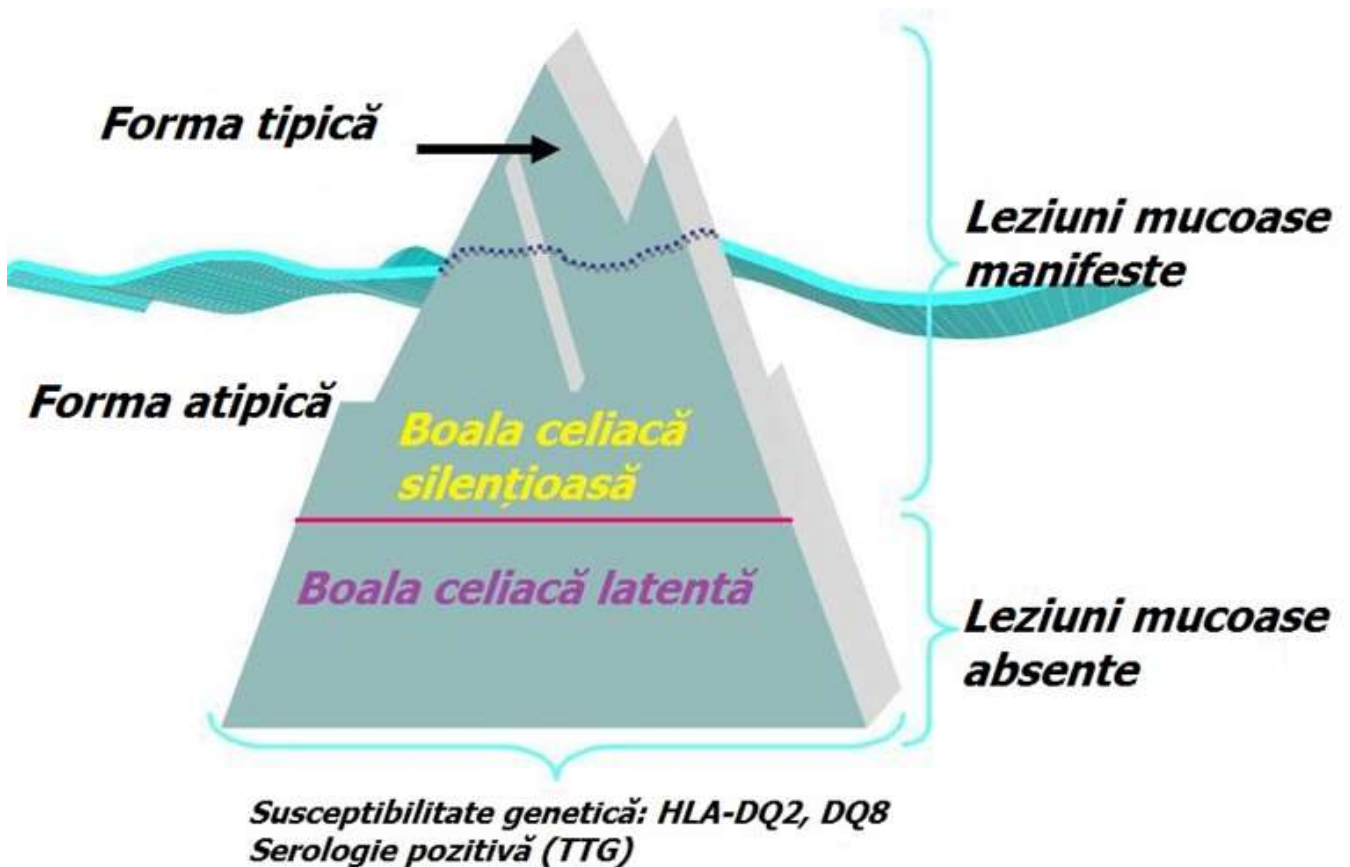


Figura 1. „Legea aisbergului” în boala celiacă

C.2.2. Etiologie și factori de risc

Casetă 2. Cauze

Imune: trigger – glutenul – constituie prolaminele (din grâu-gliadina, secară – secalina, avăz-oveina), care la rîndul lor nu pot fi scindate de enzimele intestinale, cu acumularea peptidelor prolina/glutamina în lumenul intestinal și producerea unui răspuns imun în predispoziție genetică.

Genetice:

- gene HLA clasa II 97%: DQ2 (>90%), DQ8, de pe cromosomul 6p21;
- asociere HLA de 30-40% la gemeni dizigoți și 70% la cei monoziigoți;

- 39 locusuri genice non-HLA 5%;
- 10% risc de dezvoltare a maladii în anamneza eredocolaterală pozitivă (rudă de gr.I).

Caseta 3. Factorii de risc

- **Prenatal:**

- vârsta mamei la naștere (25-29 ani);
- infecții urogenitale materne.

- **Postnatal:**

- copil de la ≥ 2 naștere;
- copil născut prin operație cezariană;
- sexul feminin (la vârsta prepubertară);
- *alimentația*: diversificarea incorectă a alimentației (până la vârsta de 6 luni); alimentația artificială, antibioticoterapia, infecțiile.

Caseta 4. Factorii triggeri

	Mecanism
Glutenul	Induce răspunsul T-celular, producția de citokine și leziunea intestinală
Vârsta introducerii glutenului	Imunitate intestinală în timpul copilăriei
HLA-DQ2 / HLA-DQ8	Prezentarea glutenului
MYO9Bo	Hiperpermeabilitate intestinală
Predispoziție genetică pro-autoimună	Disbalanța coraportului Th1/Th2 spre Th1
Leziunea tisulară	Leziune tisulară, nivel crescut de tTG, semnale de pericol
Sistarea precoce a alimentației naturale	Descreșterea protecției anti-infecțioase
Sexul	Statut pro-autoimun hormonal-dependent

C.2.3. Profilaxie

Caseta 5. Profilaxia

- *Profilaxia primară*:
 - alimentație naturală;
 - diversificarea corectă a alimentației;
 - regim alimentar corect.
- *Profilaxia secundară*:
 - profilaxia infecțiilor intecurente;
 - vaccinarea contra hepatitei virale B pe fondalul dietei agliadinice.

C.2.4. Screening

Caseta 6. Screening-ul

- **Screening-ul primar** prevede:
 - evaluarea molecular-genetică (genele DQ2/D8) și serologică (anti-tTG, anti-EMA, anti-DGP) a rudelor de gr.I și II cu anamneza eredocolaterală pozitivă (caz de boală celiacă în familie);
 - evaluarea serologică (anti-tTG, anti-EMA, anti-DGP) fiecare 3 ani a copiilor asimptomatici HLA DQ2/DQ8 pozitivi.
- **Screening-ul secundar** al copiilor din grupul cu risc cu: sindroame genetice (Down, Turner, Williams); maladii autoimune (diabet zaharat tip 1, tiroidita Hashimoto, hepatita autoimună, artrita reumatoidă); hipostatură, anemie, pubertate întârziată, osteoporoză de etiologie neclară.

Caseta 7. Grupul de risc, conform WHO Guideline 2013

Categoria	Riscul, %
-----------	-----------

Rudă de gr. I	10-20
Rudă de gr. II	5
Sindromul Down	5-12
Sindromul Turner	2-5
Sindromul Williams	9
Deficitul selectiv de IgA	2-8
Anemie fierodeficitară neexplicabilă	3-15
Diabet zaharat tip I	2-15
Hipertransaminazemie neexplicabilă	2-9
Tiroidita autoimună	2-7
Hepatita autoimună	12-13
Osteoporoza și osteomalacie cu debut precoce	2-4
Artrita cronică juvenilă	1,5-2,5
Sindromul intestinului iritabil	3
Deficit de acid folic, fier, vitamina B12 neexplicabil	-
Hipoalbuminemie	-
Durere abdominală recurentă sau balonare	-
Boala Addison	-
Ataxie și neutropatie idiopatică	-

C.2.5. Conduita

Caseta 8. Criterii de diagnostic

- Anamneza
- Manifestări clinice
- Teste serologice
- Examenul endoscopic
- Examenul histologic
- Răspuns la dieta agliadinică

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 9. Repere anamnestic

Anamneza vieții:

- **prenatală** – nașterea prin operație cezariană, infecțiile urogenitale materne.
- **postnatală** – alaptarea la sîn de scurtă durată, diversificarea alimentației incorectă (introducerea cerealelor în alimentație pînă la vîrsta de 6 luni).

Anamneza bolii:

- **debut:** *tipic* la vîrsta de 9-24 luni, *atipic* la preșcolari și adolescenți;
- **acuze:** retard ponderal apoi statural, diaree cronică, constipație cronică, dureri abdominale periodice/distensie abdominală, anorexie/hiporexie.

Anamneza patologică: maladii autoimune, hematologice, osteoarticulare, musculare, endocrine, cutaneomucoase, neurologice.

Anamneza eredocolaterală: rude de gr. I și II cu boala celiacă, retard staturo-ponderal.

C.2.5.2. Manifestări clinice

Caseta 10. Manifestările clinice

Forma	Debut	Manifestări	
		digestive	extradigestive
Tipică (clasică)	9-24 luni	- retard ponderal, apoi statural - diaree, steatoree	Musculare: atrofie musculară

		<ul style="list-style-type: none"> - durere abdominală/ distensie abdominală - flatulență - constipație cronică - anorexie/hiporexie - nausea, vomă 	
Atipică (non-clasică)	<i>preșcolari, adolescenți</i>	- hipertransaminazemie	<p>Cutaneomucoase: stomatită aftoasă recurentă, dermatită herpetiformă.</p> <p>Hematologice: anemie fierodeficitară/ cronică refractară;</p> <p>Osteoarticulare: artrită/artralgie, osteopenie/osteoporoză, defecte ale smalțului dentar;</p> <p>Neurologice: iritabilitate, fatigabilitate cronică, neuropatie, depresie, cefalee cronică, epilepsie;</p> <p>Endocrine: pubertate întârziată, amenoree.</p>
Silențioasă	<i>Asimptomatic</i>		

Caseta 11. Frecvența semnelor și simptoamelor, conform ghidului ESPGHAN, 2012

	<i>Frecvența, %</i>
Retard ponderal	48-89
Diaree	70-75
Scădere ponderală	44-60
Distensie abdominală/ balonare	28-36
Anorexie	8-35
Voma	26-33
Hipostatură	19-31
Constipație	4-30
Alte anemii	3-23
Anemie fierodeficitară	3-16
Iritabilitate	10-14
Durere abdominală	8-12
Dereglări motorii intestinale	4-12
Fatigabilitate cronică	7
Flatulență	5
Hipertransaminazemie	5

Caseta 12. Semne de alarmă

Criza celiacă - complicație (în prezent rară) cu pericol de deces.

- diaree severă cu *dezechilibre hidro-electrolitice, șoc*;
- distensie abdominală, edem plantar;
- spasm carpo-pedal hipocalcemic;
- diateză hemoragică.

Caseta 13. Aprecierea deficitului staturo-ponderal

Deficitul		Metoda	
		<i>Percentilică</i>	<i>Devierilor standard</i>
Ponderal	<i>Gradul I</i>	pc. 25-10	1-2DS

	<i>Gradul II</i>	<pc.10	≥-2DS
Statural	<i>Talie sub medie</i>	pc.25-10	1-2DS
	<i>Talie joasă</i>	<pc.10	≥-2DS

Caseta 14. Maladii asociate

	<i>Prevalența, %</i>
<i>Diabetul zaharat tip I</i>	≥8
<i>Tiroidita autoimună</i>	15
<i>Hepatita autoimună</i>	12-13
<i>Trisomia 21</i>	5-12
<i>Sindromul Williams</i>	8,2
<i>Sindromul Turner</i>	4,1-8,1
<i>Deficitul selectiv de Ig A</i>	1,7-7,7
<i>Sindromul Down</i>	-
<i>Nefropatia IgA</i>	-
<i>Intoleranța laptelui de vacă</i>	-
<i>Deficitul de α1-antitripsină</i>	-
<i>Artrita juvenilă idiopatică</i>	-
<i>Sindromul Sjogren</i>	-
<i>Cardiomiopatia dilatativă idiopatică</i>	-
<i>Miocardita autoimună</i>	-
<i>Lupus eritematosus sistemicus</i>	-
<i>Colangita sclerozantă primitivă</i>	-
<i>Psoriazis</i>	-
<i>Ciroza biliară primară</i>	-
<i>Maladia Addison</i>	-
<i>Alopecia areata</i>	-
<i>Boala inflamatorie intestinală</i>	-
<i>Dermatita atopică</i>	-
<i>Vasculita sistemică și cutanată</i>	-
<i>Polimiozita</i>	-
<i>Epilepsie (acociată cu calcificări intracraniene, paralizii, neuropatii, migrene)</i>	-

C.2.5.3. Diagnostic**Caseta 15. Investigații de laborator și instrumentale de bază**

Teste imunologice	<ul style="list-style-type: none"> - IgA totală, IgA anti-tTG, IgA anti-EMA, IgA anti-DGP; - IgG totală, IgG anti-tTG, IgG anti-DGP.
Teste molecular - genetice	- HLA DQ2; HLA DQ8.
Jejunoscopia	<ul style="list-style-type: none"> - mucoasă intestinală normală sau - atrofia mucoasei segmentului proximal al intestinului subțire: <i>aspect mozaic, fisuri, pliuri crestate/aplatizate/șterse;</i> - severitatea și gradul de extindere corelează cu intensitatea manifestărilor clinice; - <i>extrem de rar</i> - afectarea mucoasei gastrice și rectale.
Biopsia intestinală (4-6 probe: 3-4 din duodenul distal și cel puțin	Aspectul histologic conform stadializării Marsh (<i>caseta</i>): <ul style="list-style-type: none"> - infiltrație limfocitară intraepitelială; - hiperplazia criptelor;

1 din bulbul duodenal)

- atrofia vilozităților .

Caseta 16. Nivelul sensibilității și specificității markerilor serologici

	Sensibilitate,%	Specificitate,%
IgA EMA	75-100	98-100
IgA tTG	75-95	91-99
IgA DGP	82-96	93-96
IgG DGP	70-95	99-100
IgA+IgG DGP	76-97	96-99
IgA+IgG DGP+tTG	83-100	88-93

Caseta 17. Clasificarea histopatologică, conform Marsh, Marsh modificată (Oberhuber) și Corazza

Criteriul histologic			Marsh	Marsh modificată (Oberhuber)	Corazza
Infiltrație limfocitară intaeptelială*	Hiperplazia criptelor	Atrofia vilozităților			
-	-	-	Tip 0	Tip 0	-
+	-	-	Tip 1	Tip 1	Gradul A
+	+	-	Tip 2	Tip 2	
+	+	+, parțială	Tip 3	Tip 3a	Gradul B1 (raportul vilozități/cripte <3:1)
+	+	+, subtotală		Tip 3b	
+	+	+, totală		Tip 3c	Gradul B2 (fără vilozități detectabile)

Notă: * - >40 limfocite intaepteliale la fiecare 100 epiteliocite pentru clasificarea Marsh modificată;
- >25 limfocite intaepteliale la fiecare 100 epiteliocite pentru clasificarea Corazza.

Caseta 18. Calitatea dovezilor și puterea recomandărilor

Calitatea dovezilor	Gradul de recomandare
A – ridicată	↑ - puternic
B – moderată	M - moderat
C – scăzută	I – intermediar
D - absentă	↓- slab

Caseta 19. Investigații de laborator de bază, conform Snyder J et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. Pediatrics. 2016

	Inițial	În dinamică	Calitatea dovezilor	Grad de recomandare
Teste imunologice				
1) Testare inițială IgA totală și IgA anti-tTG	Da	-	B	↑
2) Testarea în dinamică IgA anti-tTG pentru evaluarea complianței la dieta agliadinică	-	Da	B	↑
3) Limitarea testării anticorpilor anti-EMA la copiii cu comorbidități, din cauza majorării fals- pozitive a anticorpilor anti-tTG.	Da	Da	B	↑
4) Rezultatul serologic negativ nu exclude boala	Da	-	A	↑

celiacă.				
Teste moleculare – genetice (tipizarea HLA):				
5) la copiii cu serologia negativă din grupul de risc	Da	-	B	↑
6) la copiii aflați în dilemă diagnostică	Da	-	B	↑

Caseta 20. Investigații de laborator și instrumentale suplimentare

Hemoleucograma	- hemoglobina, eritrocite, leucocite, trombocite, VSH, volumul mediu celular.
Coprograma	- steatoree, creatoree, amiloree.
Teste biochimice	- glucoza; ALT, AST, albumina, proteina totală; Ca,P, fosfataza alcalină, vitamina D; Fe, feritina, capacitatea totală de legare a fierului, acid folic, vitamina B 6, vitamina B12, Zn.
Teste imunologice	- PTH; TSH, T4; - auto-anticorpi anti-celule insulare (ICA); - anticorpi anti-tiroidieni (anti-TPO); - anti-HbsAg (cantitativ).
Radiografia osoasă (DEXA)	- osteoporoză
Examinarea imunofluorescentă a pielii	- diagnosticul diferențial în dermatita herpetiformă.

Caseta 21. Investigații de laborator suplimentare, conform Snyder J et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. Pediatrics. 2016

Recomandare	Inițial	În dinamică	Calitatea dovezilor	Grad de recomandare
Screening-ul complicațiilor osoase				
1) Evaluarea osoasă (biochimică și imagistică) de rutină	Nu	La 1 an, dacă anterior a fost anormal*	B	↓
2) Dozarea nivelului vitaminei D	Da	Numai dacă anterior a fost anormal	C	↓
3) Evaluarea densității osoase (DEXA) la 1 an de supraveghere.	Nu	Numai dacă anterior a fost anormal	B	↓
4) Evaluarea densității osoase (DEXA) la toți copiii neaderenți la dieta agliadinică.	-	Da	A	↑
Screening-ul complicațiilor hematologice				
5) Hemoleucograma desfășurată de rutină	-	Da	C	↓
6) Evaluarea de rutină a anemiei (hemoleucograma desfășurată +volumul mediu celular, Fe, feritina, capacitatea totală de legare a fierului)	Da	-	A	↑
7) Evaluarea de rutină la deficitul de acid folic.	Nu	-	D	↓
Screening-ul complicațiilor endocrine				
8) Evaluare de rutină la diabet zaharat tip 1	Nu	Nu	B	↑
9) Evaluare de rutină la semne și simptome specifice diabetului zaharat tip 1	Da	-	C	↓

10) Evaluare de rutină la maladie tiroidiană (TSH)	Da	Da	B	↑
11) Evaluarea anticorpilor anti-tiroidieni	Nu	Nu	B	↑
Screening-ul complicațiilor hepatice				
12) Evaluare de rutină ALT, AST	Da	Numai dacă anterior a fost anormal	A	M
13) Evaluarea titrului de anticorpi după imunizare contra hepatitei virale B	Da	Numai dacă anterior a fost anormal	B	M
Screening-ul carențelor nutriționale				
14) Antropometria de rutină	Da	Da	B	↑
15) Evaluare de rutină la deficiențe de Zn și alte microelemente la momentul stabilirii diagnosticului.	Nu	Numai dacă anterior a fost anormal	C	↓
Notă: * excepție malabsorbție severă, diagnostic întârziat, semne ale afectării osoase la diagnosticare.				

Caseta 22. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească

	AM primară	AM specializată de ambulator	AM spitalicească
<i>Hemoleucograma</i>	O	O	O
<i>Coprograma</i>	O	O	O
Teste biochimice			
<i>Glucosa</i>	R	R	O
<i>ALT, AST, bilirubina și fracțiile</i>	R	R	O
<i>Albumina, proteina totală</i>	R	R	O
<i>Ca, P, fosfataza alcalină</i>		R	R
<i>Vitamina D</i>		R	O
<i>Acid folic, vitamina B6, vitamina B12</i>		R	R
<i>Zn</i>		R	R
<i>Fe, feritina, capacitatea totală de legare a fierului</i>		R	O
Teste imunologice			
<i>IgA totală, IgA anti-tTG, IgA anti-EMA, IgA, anti-DGP; IgG totală, IgG anti-tTG, IgG anti-DGP</i>		R	O
<i>PTH</i>		R	R
<i>TSH, T4</i>		R	O
<i>anticorpi anti-tiroidieni (anti-TPO)</i>		R	R
<i>auto-anticorpi anti-celule insulare (ICA)</i>		R	O
<i>anti-HbsAg (cantitativ)</i>		R	O
Teste molecular-genetice			
<i>Jejunoscopia</i>		R	O
<i>Biopsia duodenală</i>		R	O
<i>Radiografia osoasă (DEXA)</i>		R	O
<i>Examinarea imunofluorescentă a pielii</i>		R	R

O – obligatoriu; R – recomandabil.

Caseta 23. Consult multidisciplinar

nutriționist | dermatolog | reumatolog | hematolog | endocrinolog | stomatolog | neurolog | genetic

C.2.5.4. Diagnostic diferențial

Caseta 24. Maladii cu modificări histologice similare din boala celiacă

Infiltrație limfocitară intraepitelială	Infecția cu <i>Helicobacter pylori</i> ; enteropatia medicamentoasă (AINS); helmintiază (<i>Giardia lamblia</i>); intoleranța proteinelor alimentare (lapte de vacă, ouă, etc); boala Crohn; enteropatia în infecția HIV; enterita eozinofilică; imunodeficiență; limfangiectazia intestinală; gastroenterita infecțioasă; enteropatia autoimună; poluarea bacteriană intestinală.
Atrofia vilozităților	Sprue tropical; sprue colagenic; helmintiază (<i>Giardia lamblia</i>); imunodeficiență; enterita de iradiere; maladia Whipple; tuberculoza intestinală; gastroenterita eozinofilică; enteropatia în infecția HIV; limfom intestinal; sindromul Zollinger-Ellison; boala Crohn; intoleranța proteinelor alimentare (lapte de vacă, ouă, etc); poluarea bacteriană intestinală; enteropatia medicamentoasă (AINS); boala de rejet al grefei; mastocitoza; α - β -lipoproteinemia; vasculita; amiloidoza; enteropatia autoimună; gastroenterita infecțioasă; ischemia cronică a intestinului subțire; deficit IgA.

Caseta 25. Diagnosticul diferențial

	Boala celiacă	Sensibilitate la grâu*	Alergie la grâu	Intoleranță la histamină	Intoleranța la FODMAP**
Prevalența, %	0,5-1,0 (2,5)	3-7	rar	rar	? (deseori)
Anamneza	Semnele apar după introducerea de grâu, seară, orz, ovăș	Ameliorare după dieta agliadinică	Multiple surse, inclusiv gluten	Histamina în pește, cașcaval, salam, murături, vin roșu/spumant	Mono/di/oligo-zaharide, de ex. grâu, seară, usturoi, ceapă, lapte, miere, mere, pere, ciuperci, salicylați.
Debut	săptămâni-ani	ore-zile	minute-ore	minute-ore	ore-zile
Patogenia	(auto-) imunitate tTG/ ATI	? (ATI)	alergie	deficitul diaminoxidazei	suprapopularea intestinală cu bacterii fermentative
Manifestări clinice	(extra-) intestinale/oligo simptomatice	intestinale	(extra-) intestinale	(extra-) intestinale	intestinale: balonare, durere abdominală, diaree
Serologic	IgA anti-tTG, EMA; IgG anti-DGP	negativ	în particular, IgE anti-grâu (RAST)	negativ	negativ
Histologic	Marsh II-III	negativ (eozinofilie tisulară)	eozinofilie tisulară	negativ	negativ
HLA	HLA-DQ2/8	negativ	negativ	negativ	negativ
Diagnostic	Manifestări clinice, serologice, histologice, molecular - genetice	Test de provocare (în mod ideal)	IgE-RAST, test de scarificare, test de provocare	(diaminoxidaza↓) (histamina plasmatică/urinară↑); test de provocare	Test de provocare (în mod ideal)
Terapia	Dieta agliadinică strictă toată viața	Reducerea alimentelor cu gluten (cu>90%)	Evitare strictă a produselor cu gluten	Dietă ahistaminică	Dietă cu nivel scăzut de mono-/di-/oligozaharide și polioli fermentabile
Complicații	Malabsorbție (complicații tardive) (boala celiacă refractară)	negativ	Reacții alergice/anafilactice	Reacții anafilactoide	negativ

Notă: ATI-inhibitorii amilazei/tripsinei din graminee ce conțin gluten; RAST-test radioalergosorbent;

*-sensibilitate la grâu: criterii de diagnostic pentru boala celiacă nu sunt, însă manifestările cedează după dieta agliadinică.

** - FODMAP - oligozaharide, dizaharide, monozaharide și polioli fermentabile:

F – fermentabil; O – oligozaharide; D – dizaharide; M – monozaharide; A – and (și) P – polioli.

C.2.6. Tratament

Caseta 26. Tipuri de tratament

Tratament nemedicamentos:

- dietă agliadinică;
- dietă hipoalergică, prebioticoterapie (fibre alimentare).

Tratament medicamentos:

- **patogenetic:**
 - corticoterapia în forma refractară.
- **simptomatic:**
 - enzimoterapia de substituție;
 - probioticoterapia;
 - antiseptice intestinale;
 - antiflatulente.
- **carențelor nutriționale:** vitamine liposolubile (D) și hidrosolubile (grupul B), microelemente (Ca,Zn).

Tratament chirurgical al complicațiilor.

C.2.6.1. Tratament nemedicamentos

Caseta 27. Tratament nemedicamentos

Regim alimentar:

- agliadinic;
- la copii <1 an amestecuri adaptate hipoalergene: *Frisopep AC, Frisopep cu nucleotide, Friso HA, Milupa*, etc.
 - Frisopep AC (1-12 luni) – hidrolizat proteic total fără lactoză;
 - Frisopep cu nucleotide (0-12 luni) – hidrolizat proteic înalt, cu lactoză 50%;
 - Friso HA 1 (0-6 luni) și 2 (6-12 luni) – hidrolizat proteic parțial.
- prebioticoterapie (fibre alimentare, inulina, fructo-oligozaharide (FOZ), polidextroza, arabinogalactan, polioli—lactuloza, lactitol).

Caseta 28. Dieta agliadinică

	PERMIS	INTERZIS
Cereale	<i>Porumb, orez, hrișcă, soia</i>	<i>Grâu, secară, griș, ovăz, orz, mei</i>
Carne	<i>Găină, vită, curcă, iepure, oaie, rață mută</i>	<i>Porc, gîscă, rață, mezeluri, semifabricate, conserve</i>
Pește și produse de mare	<i>Pește proaspăt slab, pește de ocean înghețat, sărat/ afumat, icre</i>	<i>Conserve de pește, crustacee</i>
Lactate	<i>Chefir, brînză</i>	<i>Iaurt, brînze glazurate, lapte, lapte praf, smântână</i>
Ouă	<i>Gălbenuș de ou fiert tare</i>	<i>Maioneză</i>
Grăsimi	<i>Ulei vegetal de floarea soarelui, porumb, măsline, margarină, vegetală</i>	<i>Unt</i>
Fructe, legume	<i>Toate, dulceață și gem preparate în condiții de casă, nuci, nucușoare, migdale uscate</i>	<i>Supe în cutii/pachete</i>
Dulciuri	<i>Zahăr din sfeclă, trestie, vanilat, jeleu, miere, migdale, bomboane fără umplutură</i>	<i>Sucuri din tetrapak, cafea solubilă</i>

C.2.6.2. Tratament medicamentos

Caseta 29. Corticoterapia

- | | |
|----------------------|--|
| Prednisolon | - 1 mg/kg/zi , 1 priză, max 40 mg/zi; |
| • comp. 5mg; | - răpuns nesatisfăcător – 1,5 mg/kg/zi, 1 priză, max 60 mg/zi; |
| • sol. inj. 30mg/ml. | - 2-4 săptămîni; |
| | - descreșterea dozei la interval de 7-10 zile. |

Scăderea tratată a dozei de prednisolon

Săptămîna	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Doza (mg/zi)	60	50	40	35	30	25	20	15	10	5	0
	50	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
	45	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
	40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
	35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
	30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
	25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
	20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
	15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

Caseta 30. Tratament medicamentos simptomatic

Enzimoterapia de substituție

Pancreatin (Pangrol®) caps. 10 000, 25 000 U lipază*, amilază, tripsină.		Doza, U lipază, per os	Ajustarea dozei
	<1 an	2000-4000/120 ml de amestec lactat/fiecare alimentare	Crește volumul ingerat/ revin simptomele malabsorbției: + 2000-2500/ fiecare alimentare
	1-4 ani	1000-2000/kg/priză alimentară	Gustare: ½ doza la o masă de bază
	>4 ani	500-2000/kg/priză alimentară	

Probioticoterapia (*Lactobacillus rhamnosus* Rosell, *Lactobacillus acidophilus* Rosell)

Yogunorm ®	6 luni- 14 ani	2,0x10 ⁹ bacterii/ caps.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp.bulgaricus</i> <i>Streptococcus termophilus</i>	- 1-2 capsule/zi.
	>14 ani			- 1-2 capsule de 2-3 ori/zi

Antiflatulente

Simeticona (Espumisan®) emuls.or. 40mg/ml caps. moi 40 mg	<1 an – 40 mg (1ml/20 pic.) em. or. /zi; 1-6 ani - 40 mg (1ml/20 pic.) em. or.de 3 -5 ori/zi; 6-14 ani – 40-80mg (1-2 ml/20-40pic) em.or. 3-5 ori/zi; >14 ani - 80mg (2 ml/40pic) em.or. 3-5 ori/zi.
---	---

Antiseptice intestinale

Nifuroxazid (Enterofuryl®) susp. or. 200mg/5ml; caps. 100, 200 mg.	- 1 – 6 luni: 100mg (2,5 ml/ ½ ling.) de 2-3 ori/zi; - 6 luni – 2 ani: 100mg (2,5 ml/ ½ ling.) de 4 ori/zi; - 2 ani – 7 ani: 200 mg (5 ml/1 ling.) de 3 ori/zi; - >7 ani: 200 mg (5 ml/ 1 ling.) de 4 ori/zi.
--	--

Caseta 31. Tratamentul deficiențelor nutriționale, conform Snyder J et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. Pediatrics. 2016

Recomandare	Inițial	În dinamică	Calitatea dovezilor	Grad de recomandare
1) Consultația nutriționistului experimentat în boala celiacă.	Da	Da	A	↑
2) Indicarea suplimentelor de calcium și vitamina D	Da	Da	A	↑

conform vârstei, impactului geografic și sezonier, la consilierea inițială pentru dieta agliadinică.				
3) Indicarea de rutină a suplimentelor de vitamine	Da	-	B	↓

Caseta 32. Necesarul zilnic recomandat (RDA) de vitamine

	<6 luni	6-12 luni	1-3 ani	3-8 ani	8-13 ani		13-18 ani	
					b	f	b	f
Piridoxina (vit. B6), mg/zi. comp. 10, 25, 50, 100, 200, 250, 500 mg	0,1	0,3	0,5	0,6	1,0		1,3	1,2
Acid folic (vit. B9), μg/zi. comp. 1 mg	65	80	150	200	300		400	
	Deficit de vit.B9: <1 an: 15 μg/kg/zi sau 50 μg/zi >1 an: inițial 1 mg/zi, apoi 0,1-0,4 mg/zi							
Cianocobalamina (vit.B12), μg/zi. comp. 100, 250, 500, 1000 mg sol.inj. 1000μg/ml	0,4	0,5	0,9	1,2	1,8		2,4	
	Anemie pernicioasă: 30-50 μg/zi <i>i.m, s.c.</i> , 2 săpt. (+1mg/zi acid folic 1 lună); menținere 100μg <i>i.m, s.c</i> lunar. Deficit de vit.B12: 0,2 μg/kg 2 zile; apoi 1000 μg/zi timp de 2-7 zile; urmat de 100 μg/zi timp de 2-7 zile; apoi 100 μg/săptămână timp de 1 lună; menținere 100 μg <i>i.m, s.c</i> lunar.							
Calciferol (vit.D), sol. 8000 UI/ml (200μg/ml) caps. 50.000 UI (1,25mg) comp. 400 UI (10μg), 2000 UI (50μg). *40 UI = 1 μg	5 μg/zi							
	Rahitism ușor: 2000-3000 UI, 30 zile. Rahitism moderat: 3000-4000 UI, 35-40 zile. Rahitism sever: 4000-5000 UI, 40-45 zile.							

1 μg = 1 mcg = 1 microgram = 1/1.000.000 dintr-un gram

1 mg = 1 milligram = 1/1.000 dintr-un gram

Caseta 33. Necesarul zilnic recomandat (RDA) de microelemente

	<6 luni	6-12 luni	1-3 ani	3-8 ani	8-13 ani		13-18 ani	
					b	f	b	f
Calciu, mg/zi comp. 500 mg sol.inj. 10%-5 ml (0,5 mg/ml)	210	270	500	800	1300			
	Hipocalcemie moderată: – <1 lună: 500-1500 mg/kg/zi, <i>per os</i> , 4 prize – >1 lună: 500-725 mg/kg/zi, <i>per os</i> , 3-4 prize Hipocalcemie severă: – <1 lună: 200-800 mg/kg/zi, <i>i.v, perfuzie</i> continuă sau fracționată în 4 prize; – >1 lună: 200-500 mg/kg/zi, <i>i.v, perfuzie</i> continuă sau fracționată în 4 prize. Tetanie hipocalcemică: 100-200 mg/kg, <i>i.v</i> timp de 10 minute, poate fi repetat peste 6 ore sau <i>perfuzie</i> continuă, max 500 mg/kg/zi.							
Zinc, mg/zi comp. eferv.	2	3		5	8		11	9

Caseta 34. Strategii terapeutice noi

Ținta	Agentul terapeutic	Mecanismul de acțiune
Peptidele de gluten	Prolil-endopeptidaza	Scindarea peptidelor de gliadină în secvențele non-

		imunogenice
Joncțiunile intercelulare	Laratozida	Reglarea permeabilității intestinale
HLA-DQ2/DQ8	Inhibitor, blocant	Blocarea prezentării antigenice limfocitului T
Celulele dendritice	Vaccin	Utilizarea celulelor dendritice ca transportatori de vaccinuri peptidice
Transglutaminaza tisulară	Inhibitor	Blocarea deaminării peptidelor de gliadină
γ-interferonul	Anticorp monoclonal	Prevenirea răspunsului inflamator Th1
Celulele T reglatoare	IL-10 recombinantă	Suprimarea răspunsului imun la gliadină
IL-15	Anticorp monoclonal	Prevenirea apoptozei enterocitelor, mediată de activitatea intraepitelială a IL-15

Caseta 35. Cauzele eșecului terapeutic

- Non-complianța pacientului la regimul agliadinic;
- Maladii și complicații concomitente.

Caseta 36. Criteriile de spitalizare și externare

Criterii de spitalizare	Criterii de externare
<ul style="list-style-type: none"> - confirmarea sau infirmarea diagnosticului; - forma refractară; - prezența complicațiilor. 	<ul style="list-style-type: none"> - ameliorarea stării generale; - răspuns la dieta fără gluten; - excluderea complicațiilor; - răspuns la tratamentul medicamentos.

C.2.7. Supraveghere

Caseta 37. Supravegherea

- **Perioada de supraveghere va dura pînă la vârsta de 18 ani.**
- **Serologia – indicator al complianței pacientului față de dietoterapia agliadinică** – evaluare la 3 luni, 6 luni de dietă agliadinică și ulterior anual.
- **Controlul histologic** - peste cel puțin 2 ani de la inițierea dietoterapiei agliadinice.
- **Repetarea biopsiei intestinale** - în cazul răspunsului clinic slab / recidivării manifestărilor clinice în pofida dietei agliadinice corecte.
- **Screening-ul complicațiilor/** în persistența scăderii ponderale:
 - *bianual*: antropometria, DEXA;
 - hemoglobina, proteina totală, albumina, Fe, vitamina B6, acidul folic, vitamina B12, Ca, fosfataza alcalină, vitamina D, parathormonul;
 - screening-ul maladiilor autoimune: TSH, T4, glucoza, ALT, AST.

Caseta 38. Complicațiile

- Malabsorbție intestinală acută globală/selectivă; retard fizic și psihosocial; osteoporoză 30-40%, fracturi 35%; infertilitate 12%; maladii neurologice (ataxie cerebelară, neuropatie periferică), maladii nefrologice (nefropatia prin IgA), maladii pulmonare (hemosideroza pulmonară), maladii autoimune (diabet zaharat tip1, tiroidita autoimună), adenocarcinom intestinal; limfom T-celular asociat enteropatiei; limfom Hodgkin/non-Hodgkin.

Caseta 39. Prognosticul

Favorabil pentru pacienții complianți la dieta agliadinică toată viața:

- *Indicatori serologici negativi* peste 1 an de dietă agliadinică la 83% din pacienți și peste 5 ani de dietă agliadinică la 99% din pacienți;

- valorile anti-tTG IgA se pot majora la 1-1,5 ani înainte de a reveni complet la normă în cazul aderenței incomplete la dieta agliadinică în 1/3 cazuri;
- regenerarea mucoasei intestinale are loc de obicei în 3 – 6 luni.

Nefavorabil pentru pacienții neaderenți la dieta agliadinică, cu risc înalt de dezvoltare a complicațiilor.

- complianța la dieta agliadinică este, în mod particular, foarte scăzută la adolescenți cu o rată variabilă de 52-81%.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituții de asistență medicală primară	D.2. Instituții de asistență medicală specializată de ambulator	D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească specializată
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie; - medic imagist; - asistenta medicală; - laborant. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic imagist; - medic de laborator; - medic endoscopist; - asistente medicale; - acces la consultații: dermatolog, reumatolog, hematolog, neurolog, endocrinolog, nutriționist, genetic. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic gastroenterolog; - medic pediatru; - medic imagist; - medic de laborator; - medic endoscopist; - medic morfopatolog; - asistente medicale; - acces la consultații: dermatolog, reumatolog, hematolog, neurolog, endocrinolog, nutriționist, genetic.
<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - taliometru; - panglica-centimetru; - tonometru; - fonendoscop; - oftalmoscop; - ultrasongraf; - aparat Roentghen. 	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - panglica-centimetru; - taliometru; - fonendoscop; - tonometru; - oftalmoscop; - ultrasongraf; - aparat Roentghen; - tomografie computerizată; - rezonanță magnetică nucleară; - fibroscop. 	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cântar pentru sugari; - cântar pentru copii mari; - panglica-centimetru; - fonendoscop; - taliometru; - tonometru; - oftalmoscop; - ultrasongraf; - aparat Roentghen; - tomografie computerizată; - rezonanță magnetică nucleară; - fibroscop.
<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (ALT, AST, bilirubina și fracțiile, proteina totală, albumina, glucoza), sumarul urinei, coprograma. - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, proteina totală, albumina, bilirubina și fracțiile, Ca, P, FA, vit. D, acid folic, vit. B6, vit. B12, Zn, Fe, feritina, capacitatea totală de legare a fierului), coagulograma, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. - cabinet endoscopic; - laborator imunologic; - laborator bacteriologic; 	<p>Examinări paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laborator: hemoleucograma, teste biochimice (glucoza, ALT, AST, proteina totală, albumina, Ca, P, FA, vit. D; Fe, feritina, capacitatea totală de legare a fierului, acid folic, vit. B6, vit. B12, Zn), coagulograma, teste molecular-genetice, teste imunologice, teste hormonale, sumarul urinei, coprograma; - cabinet ecografic; - cabinet radiologic. - cabinet endoscopic; - laborator imunologic; - laborator bacteriologic; - laborator genetic;

	- laborator genetic.	- laborator morfofpatologic.
Medicamente: - enzimoterapie de substituție - probioticoterapia - antiseptice intestinale - antiflatulente - suplimente de vitamine și minerale	Medicamente: - enzimoterapie de substituție - probioticoterapia - antiseptice intestinale - antiflatulente - suplimente de vitamine și minerale	Medicamente: - corticosteroizi; - enzimoterapie de substituție - probioticoterapia - antiseptice intestinale - antiflatulente - suplimente de vitamine și minerale

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Scopul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu boala celiacă	Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit de boala celiacă în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de boala celiacă în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de boala celiacă, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2	Ameliorarea examinării pacienților cu boala celiacă	Ponderea pacienților cu diagnosticul de boala celiacă, care au beneficiat de examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Boala celiacă la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de boala celiacă, care au beneficiat de examenul clinic, paraclinic obligatoriu conform recomandărilor PCN „Boala celiacă la copil”, pe parcursul ultimului an x100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de boala celiacă, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
3	Sporirea calității tratamentului pacienților cu boala celiacă	Ponderea pacienților cu diagnosticul de boala celiacă care au beneficiat de tratament conform PCN „Boala celiacă la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de boala celiacă care au beneficiat de tratament conform PCN „Boala celiacă la copil” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii cu diagnosticul de boala celiacă, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.

BIBLIOGRAFIE

1. Bai et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. J Clin Gastroenterol. Vol. 47, N.2, 2013.
2. Catassi C et al. The New Epidemiology of Celiac Disease. JPGN. Vol. 59, Supp. 1, 2014.
3. Clasificația Internațională a Maladiilor, revizia a X-a, București, 1993, vol. 1.
4. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol 2012; 18(42): 6036-6059.
5. Maan Khatib et al. Presenting Pattern of Pediatric Celiac Disease. JPGN 2016;62: 60–63.
6. Mantegazza C et al. Celiac Disease in Children: A Review. International Journal of Digestive Diseases, 2015; Vol. 1 No. 1:9.
7. Namatovu et al. Maternal and perinatal conditions and the risk of developing celiac disease during childhood. BMC Pediatrics (2016) 16:77.
8. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, Calderwood A, Murray J. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 656-76.

9. Schuppan D, Zimmer KP: The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(49): 835–46.
10. Silano M et al. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e009163.
11. Snyder J et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20153147.
12. Szajewska H. et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN* 2016;62: 507–513.

ANEXA 1. Ghidul pacientului cu boala celiacă

Ce este boala celiacă?

Boala celiacă reprezintă o maladie a intestinului subțire (în special a jejunului), determinată de intoleranța la gluten și proteinele înrudite.

Care este cauza?

Etiologia este plurifactorială, determinată de **predispoziția genetică** a copilului influențată de factorii de risc prenatali (maladiile mamei în timpul sarcinii) și postnatali (alimentația artificială) cu prezența triggerilor specifici cum este **glutenul** întâlnit în grâu, secară, ovăz care la ne fiind scindat de enzimele intestinale, se acumulează în lumenul intestinal și produce un răspuns imun)

Cum se manifestă?

Debutul variază: *tipic* la vârsta de 9-24 luni, *atipic* la preșcolari și adolescenți, în dependență de factorii care declanșează procesul patologic și prezența maladiilor asociate (autoimune, genetice, endocrine, hematologice, osteoarticulare, musculare, endocrine, cutaneomucoase, neurologice).

Tabloul clinic poate fi absent (asimptomatic în forma silențioasă de boală) sau poate include manifestări atât digestive, cât și extradigestive:

Manifestări digestive: retard ponderal apoi statural, diaree cronică, constipație cronică, dureri abdominale periodice, distensie abdominală, anorexie/hiporexie.

Manifestări extradigestive:

- **cutaneomucoase:** stomatită aftoasă recurentă, dermatită herpetiformă.
- **hematologice:** anemie fierodeficientară/ cronică refractară;
- **osteoarticulare:** artrită/artralgie, osteopenie/ osteoporoză, defecte ale smalțului dentar;
- **musculare:** atrofie musculară;
- **neurologice:** iritabilitate, fatigabilitate cronică, neuropatie, depresie, cefalee cronică, epilepsie;
- **endocrine:** pubertate întârziată, amenoree.

În grupul de risc de a dezvolta boala celiacă se află și copiii cu:

- maladii genetice (*sindromul Down, sindromul Turner, sindromul Williams*);
- imunodeficiențe primare (*deficitul selectiv de IgA*);
- maladii endocrine (*diabet zaharat tip 1, boala Addison*);
- maladii autoimune (*tiroidita autoimună, hepatita autoimună, artrita cronică juvenilă*).

Cum se stabilește diagnosticul?

Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare investigații de laborator (*hemoleucograma, biochimia sîngelui, teste imunologice, hormonale, sumarul urinei, coprograma*) și instrumentale (*endoscopie cu biopsia intestinală, ecografia organelor interne, RMN abdominală* și altele la necesitate, radiografia osoasă), consultația specialiștilor de profil: dermatolog, reumatolog, hematolog, neurolog, endocrinolog, nutriționist, genetic.

Cum se tratează?

Până la ziua de azi, s-a demonstrat prin multiple cercetări științifice, că cel mai important **determinant în menținerea, prognosticului și apariția complicațiilor ulterioare este regimul alimentar agliadinic**, care constă în excluderea din alimentația copilului a produselor ce conțin gluten **pentru toată viața**. În prezent există în mai multe țări politica de separare pe rafturi aparte în alimentare a produselor fără gluten marcate corespunzător. La copii <1 an se recomandă amestecurile adaptate hipoalergene: *Frisopep AC, Frisopep cu nucleotide, Friso HA, Milupa*, etc.

- Frisopep AC (1-12 luni) – hidrolizat proteic total fără lactoză;
- Frisopep cu nucleotide (0-12 luni) – hidrolizat proteic înalt, cu lactoză 50%;
- Friso HA 1 (0-6 luni) și 2 (6-12 luni) – hidrolizat proteic parțial.

Tratamentul medicamentos va fi administrat doar la indicația medicului specialist!

Tratamentul medicamentos se inițiază în formele refractare la dieta agliadinică cu administrarea corticosteroizilor. În afară de aceasta în cazul asocierii altor maladii și prezența complicațiilor poate fi necesară indicarea: enzimoterapiei de substituție, probioticelor și antisepticelor intestinale pentru corijarea microbiocenozei intestinale, antiflatulentelor, suplimentelor de vitamine și microelemente. În prezența complicațiilor severe și maladiilor asociate poate fi necesar tratamentul chirurgical.

Cum trebuie supravegheat copilul?

Cursul clinic este variabil, deoarece **este strict dependent de respectarea regimului agliadinic**. Principalii factori ce afectează calitatea vieții sunt infecțiile asociate secundare imunodeficienței secundare și, nu în ultimul rând, retardul staturponderal, astfel fiind necesară supravegherea pe toată perioada copilăriei de către medicul de familie, pediatru, gastroenterolog și la necesitate: dermatolog, reumatolog, hematolog, neurolog, endocrinolog, nutriționist, genetic.

Succese!!!

ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru Boala celiacă la copil

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU BOALA CELIACĂ LA COPIL		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
9	Patologia	Boala celiacă
INTERNAREA		
10	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
11	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
12	Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
13	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1oră = 2; nu se cunoaște = 9
14	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) 0 = până la 6 luni; 1 = mai mult de 6 luni; 9 = necunoscută
15	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	Tratament administrat la Departamentul de urgență	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	

18	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL		
19	Teste imunologice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Teste molecular-genetice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Jejunoscopia biopsia duodenală	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
22		În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL		
23	Dieta agliadinică	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
24	Tratament patogenetic (corticoterapia)	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26		În cazul răspunsului negativ tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
27	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
28	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital
29		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
30	Durata spitalizării	ZZ
31	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
32	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI		
33	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de boala celiacă = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9.