

Strategie de căutare activă a cazurilor de boală celiacă la copiii simptomatici din România

Gabriela Leșanu^{1,2}, Raluca Maria Vlad^{1,2}, Cristina Becheanu^{1,2},
Iulia Florentina Țincu¹, Olivia Drăgnescu³, Alexandra Coroleucă¹,
Radu George Nicolaescu⁴, Daniela Păcurar^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

³Institutul Oncologic „Alexandru Trestioreanu”, București, România

⁴Institutul Clinic Fundeni, București, România

REZUMAT

Obiective. Medicii pediatri întâmpină provocări variate în diferite etape ale diagnosticului de boală celiacă (BC) la copil. Pe cine să testăm este în continuare un subiect disputat din cauza tabloului clinic heterogen. Scopul principal al studiului de față a fost de a identifica simptome sau asocieri de simptome care ar trebui să ridice suspiciunea și să inițieze demersuri pentru diagnostic precoce de BC la copil.

Material și metodă. Am efectuat un studiu prospectiv în cadrul secțiilor de Pediatrie ale Spitalului „Grigore Alexandrescu”, în perioada martie 2013-februarie 2014. Au fost incluși 249 de copii cu simptome/semne sugesive pentru BC.

Rezultate. Au fost diagnosticați cu BC 11 pacienți (1 din 21 de pacienți evaluați). Pentru unul dintre 12,6; 16; 18; respectiv 18,5 dintre copiii cu diaree cronică, hipostatură, deficitul creșterii, dureri abdominale recurente și constipație s-a stabilit diagnosticul de BC. Anumite asocieri de simptome au crescut acest risc: asocieri clasice (diaree cronică și scădere în greutate), dar și alte asocieri: dureri abdominale recurente și scădere în greutate, constipație și scădere în greutate, constipație și anemie persistentă, refractară la tratament.

Concluzii. Căutarea activă în rândul pacienților cu simptome și, mai ales, asocieri de simptome la risc de BC ar îmbunătăți depistarea și ar crește frecvența cu care este stabilit diagnosticul la copil.

Cuvinte cheie: boala celiacă, copil, căutare activă

INTRODUCERE

Câteva studii recente arată că incidența bolii celiace (BC) este încă în creștere (1-3). Deși este un subiect de interes în rândul comunității medicale, un număr însemnat de cazuri rămân nediagnosticate. Pediatriul întâmpină dificultăți în diferite etape ale diagnosticului de boală celiacă la copil.

Prima provocare este reprezentată de identificarea cazurilor care necesită screening serologic. Pe cine să testăm este în continuare un subiect disputat datorită tabloului clinic heterogen. În plus, modalitatea de prezentare a acestor pacienți s-a schimbat semnificativ în ultimele decade: prevalența formei clasice a scăzut, pe când formele cu manifestări extraintestinale sau cu simptome digestive mai puțin sugestive sunt din ce în ce mai frecvente (4-8).

Statisticile arată o scădere a ponderei cazurilor diagnosticate în spital. O explicație ar putea rezulta din implicarea medicinii primare, a medicilor de familie în identificarea cazurilor simptomatice prin determinări serologice, urmate de diagnostic complet conform recomandărilor ESPGHAN (9), fără determinări histologice. În această situație, unele cazuri pot scăpa screeningului serologic din cauza prezentării clinice atipice.

O strategie eficientă de căutare activă a cazurilor este necesară pentru a scădea morbiditatea și mortalitatea generate de BC netratată (10). Scopul principal al studiului de față a fost de a identifica simptome sau cele mai frecvente asocieri de simptome care ar trebui să ridice suspiciunea și să inițieze demersuri pentru diagnostic precoce de BC la copil.

Corresponding author:

Raluca Maria Vlad

E-mail: ralu_neagoe@yahoo.com

Article History:

Received: 22 February 2017

Accepted: 7 March 2017

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu prospectiv în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București, care a inclus pacienți internați într-un interval de 12 luni, din martie 2013 până în februarie 2014. Toți pacienții spitalizați în secțiile de Pediatrie (Gastroenterologie, Pneumologie, Toxicologie și Pediatrie Generală) au fost evaluați pentru a identifica acele cazuri cu semne și simptome sugestive pentru BC.

Criteriul de includere a fost prezența semnelor și simptomelor digestive și extra-digestive cuprinse în criteriile de diagnostic pentru BC ale ESPGHAN din 2012 (9). Un grup de specialiști și rezidenți pediatri instruiți în acest sens a înregistrat datele pacienților într-un formular de includere (date demografice, istoricul alimentației, semne și simptome, status nutrițional).

Pentru fiecare pacient s-au determinat anticorpii antitransglutaminază tisulară IgA (ATTG) și nivelul IgA seric. Pentru pacienții cu deficit de IgA, s-a utilizat testare IgG-ATTG.

Diagnosticul de BC a fost stabilit conform criteriilor ESPGHAN revizuite, din 2012 (9). Biopsia intestinală a fost indicată și s-a efectuat pentru toți pacienții cu ATTG pozitivi, dar cu nivel seric < 10 ori normalul. S-a utilizat clasificarea Marsh-Oberhuberand.

Pentru pacienții cu valori ATTG > 10 ori normalul, s-au determinat anticorpii antiendomisiu (EMA) și s-a efectuat tipaj HLA DQ2/DQ8. În aceste cazuri, biopsia de mucoasă intestinală a fost opțională, după o discuție prealabilă cu părinții.

S-a efectuat o analiză statistică pe variabile individuale și multiple pentru a identifica simptomele și asocierile de simptome cu risc.

Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București. Un consimțământ informat a fost obținut de la aparținătorii fiecărui pacient eligibil.

REZULTATE

În perioada 1 martie 2013 – 28 februarie 2014 au fost internați 9.740 de pacienți în cele patru secții de Pediatrie ale Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București (Gastroenterologie, Pneumologie, Toxicologie și Pediatrie Generală). Dintre aceștia, au fost selectați și incluși în studiu 249 de copii care au prezentat simptome/semne sugestive pentru BC conform ghidului ESPGHAN (9): 124 de fete, 125 de băieți,

vârstă medie 5 ani și 4 luni. Tabelul 1 ilustrează tabloul pacienților la prezentare.

TABELUL 1. Semne și simptome cu risc crescut pentru BC la pacienții incluși în studiu

Semne/simptome	Nr. cazuri	Procent
Diaree cronică	63	25,3
Eșecul creșterii	147	59
Hipostatură	49	19,6
Scădere în greutate	18	7,2
Distensie abdominală/flatulență	23	9,2
Constipație	37	14,8
Dureri abdominale recurente	51	20,4
Vărsături recurente	12	4,8
Anorexie	45	18
Stomatită recurentă	5	2
Fatigabilitate	10	4
Tulburări de comportament	2	0,8
Pubertate întârziată	2	0,8
Citoliză hepatică	14	5,6
Anemie feriprivă refractară	8	3,2

Opt pacienți au fost diagnosticați cu deficit de IgA; la aceștia s-au determinat ATTG-IgG. Unsprezece pacienți au avut ATTG-IgA pozitivi și 3 dintre pacienții cu deficit de IgA au prezentat niveluri crescute de ATTG-IgG. Dintre cei 14 pacienți cu ATTG pozitivi (IgA/IgG), 2 au fost pierduți din urmărire (nu s-au prezentat pentru continuarea investigațiilor conform protocolului).

Patru pacienți au avut valori ATTG <10 ori normalul și examenul histologic a evidențiat modificări clasificate în categoria Marsh 3, confirmându-se astfel diagnosticul de BC. Pentru acești 4 pacienți s-a efectuat și tipaj HLA: toți au fost HLA DQ2 pozitivi.

Opt pacienți au avut valori ATTG >10 ori normalul. Pentru toți 8 s-a efectuat testare genetică: unul dintre ei s-a dovedit HLA DQ2/DQ8 negativ, ceea ce a infirmat diagnosticul de BC (ATTG fals pozitiv); ceilalți 7 au fost HLA DQ2 pozitivi (4 pacienți), HLA DQ8 pozitivi (2 pacienți) sau HLA DQ2 și DQ8 pozitivi (1 pacient). Pentru toți acești 7 pacienți s-au dozat EMA care au avut valori pozitive. Astfel, coroborând aceste determinări cu testarea HLA pozitivă, a fost confirmat diagnosticul de BC. Pentru 3 dintre pacienții cu valori ATTG mari s-a efectuat și biopsie intestinală care a detectat leziuni Marsh 3.

Au fost diagnosticați cu BC 11 pacienți (9 fete și 2 băieți), reprezentând 1 din 21 de pacienți evaluați pentru semne/simptome la risc. Vârsta medie la diagnostic a fost 4 ani și 1 lună ± 1 an și 7 luni.

Vârsta medie la care s-a introdus glutenul a fost 7,3 luni, variind între 4 și 12 luni.

Cele mai frecvente semne/simptome la prezentarea pacienților celiaci au fost: eșecul creșterii, diaree cronică, constipație și dureri abdominale recurente (Tabelul 2).

TABELUL 2. Semne și simptome la prezentarea pacienților cu BC

Semne/simptome	Nr. cazuri	Procent
Eșecul creșterii	8	72
Diaree cronică	5	45,5
Constipație	4	36,4
Dureri abdominale recurente	4	36,4
Hipostatură	3	27,3
Scădere în greutate	3	27,3
Vărsături recurente	3	27,3
Distensie abdominală/flatulență	2	18,2
Anorexie	1	9,1
Tulburări de comportament	1	9,1
Citoliză hepatică	1	9,1
Anemie feriprivă refractară	1	9,1

Pentru unul din 12,6; 16; 18 dintre copiii cu diaree cronică, hipostatură, respectiv deficitul creșterii, dar și pentru unul din 18,5 cu dureri abdominale recurente și respectiv constipație, s-a stabilit diagnosticul de BC. Anumite asocieri de simptome s-au dovedit a asocia risc crescut de BC (Tabelul 3).

TABELUL 3. Asocieri de simptome și riscul de BC

Asocieri de simptome	OR	95% CI	P
Dureri abdominale recurente și scădere în greutate	29,3	5,1-168,8	0,001
Diaree cronică și scădere în greutate	27,4	14,4-52,1	0,003
Diaree cronică și eșecul creșterii	8,6	2,4-30,6	0,003
Constipație și scădere în greutate	26,2	3,3-207,7	0,01
Constipație și anemie refractară	24,8	13,5-45,5	0,04

DISCUȚII

Din 249 de pacienți (vârstă medie: 5 ani și 4 luni, variind între 8 luni și 17 ani) care s-au prezentat cu simptome/semne compatibile cu diagnosticul de BC, 14 pacienți au avut ATTG pozitivi (vârstă medie: 4 ani, variind între 1 an și 11 luni și 8 ani). Deși am evaluat pacienți de toate vârstele, majoritatea (71,4%) dintre copiii cu serologie celiacă pozitivă au fost mai mici de 6 ani.

BC a fost diagnosticată la 1 din 21 de pacienți care s-au prezentat cu simptome sugestive. Copiii diagnosticați cu BC (n=11) au avut vârsta medie de 4 ani și 1 lună, variind de la 1 an și 11 luni până la 6 ani și 11 luni. Majoritatea (9 cazuri) au fost fete, deși au fost testați băieți și fete în procente similare.

Copiii acestei cohorte s-au născut între 1996 și 2012. Pentru majoritatea, glutenul a fost introdus

mai târziu, conform recomandărilor ESPGHAN la momentul respectiv; acestea au fost modificate de abia în 2008 (11), când s-a recomandat ca glutenul să fie introdus progresiv între 4 și 7 luni. În studiul nostru, la pacienții celiaci glutenul a fost introdus între 6 și 12 luni, cu o singură excepție (4 luni). Introducerea tardivă a glutenului se asociază cu întârzierea debutului simptomatologiei; aceasta este o observație veche în literatură, dar este susținută și de studii recente (12).

Mai puțin de jumătate dintre pacienții celiaci s-au prezentat cu tablou clasic (diaree cronică și eșecul creșterii), nici unul cu criză celiacă sau malnutriție severă, tipuri de prezentare cu care eram obișnuiți până în urmă cu câțiva ani (13). Ceilalți au asociat: dureri abdominale recurente, constipație, eșecul creșterii și un pacient cu citoliză hepatică. Formele mai ușoare, mono sau oligosimptomatice au devenit mai frecvente și în experiența noastră, similar cu raportări din alte țări europene (7,8,14).

Din 63 de pacienți (cu vârste cuprinse între 7 luni și 15 ani) care s-au prezentat cu diaree cronică, 5 (7,9%) au fost celiaci (cu vârste cuprinse între 1 an și 11 luni și 4 ani și 8 luni). Așadar, diareea cronică este în continuare un simptom caracteristic BC la copilul mic, studii publicate recent confirmând această constatare (15,16). Diareea cronică severă, cu steatoree este în prezent raportată rar, cel mai adesea pacienții adresându-se medicului pentru diaree intermitentă, episoade recurente care ar trebui să ridice în mintea clinicianului suspiciunea și să determine inițierea screeningului serologic pentru BC. Riscul de BC este mai mare când diareea cronică se asociază cu scădere în greutate.

În urmă cu două decade, durerile abdominale recurente erau rareori asociate cu BC și pentru acest tablou clinic nu se justifică screeningul serologic (17). Ulterior în țările vest europene, America de Nord (6,18-20) și alte regiuni geografice (21,22), această formă de prezentare a devenit foarte frecventă, ca unică manifestare sau în asocieră cu alte simptome. În studiul lui Khatib a fost evaluat un grup de celiaci diagnosticați recent (2003-2013) în Statele Unite, iar durerile abdominale recurente au fost raportate în procent mai mare decât diareea cronică, fiind cel mai frecvent simptom digestiv (23). În studiul de față, 7,8% dintre pacienții cu dureri abdominale recurente au fost celiaci. Riscul este și mai mare când acest simptom se asociază cu scădere în greutate.

Constipația a fost raportată în urmă cu mulți ani la pacienții celiaci, dar frecvența diferă în literatură. Studiul multicentric TEDDY a arătat că la copiii simptomatici constipația este la fel de frecventă

ca diareea (16). Indicația de screening serologic pentru BC la pacienții cu constipație reprezintă încă o controversă, nefiind recomandată în unele studii (24), dar considerată necesară de altele (25). Dintre 37 de copii cu constipație, 4 (10,8%) au fost celiaci. Studiul de față sugerează că riscul de BC crește atunci când există asocierea constipație-alte semne/simptome (dureri abdominale recurente, scădere în greutate, anemie feriprivă refractară la tratament).

Din 147 de pacienți cu eșecul creșterii, 8 au fost diagnosticați cu BC, 6 prezentând simptome asociate, dar pentru doi dintre ei aceasta fiind singura manifestare.

Având în vedere că prevalența BC este crescută, dar mulți dintre pacienți rămân nediagnosticsați deoarece prezintă manifestări fruste, se discută în ultima vreme utilitatea screeningului (26). O lucrare recentă a analizat BC din perspectiva criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății pentru screening de masă, iar autorii au concluzionat că dovezile curente nu sunt suficiente pentru a se recomanda screening populațional, dar căutarea activă ar fi o măsură adecvată (27). Strategia de căutare activă pe care am utilizat-o în prezentul studiu a condus la o creș-

tere a ratei de diagnostic pentru BC în departamentele de Pediatrie ale spitalului nostru de la 0,28 de pacienți cu BC la 1.000 de pacienți spitalizați în anul precedent, la 1,13 la 1.000 în anul studiului.

CONCLUZII

Prevalența BC la pacienții simptomatici a fost de 4,4%.

Diareea cronică este încă o formă de prezentare frecventă a pacienților cu BC, mai ales la vârstă mică, dar aproape la fel de frecvente sunt durerile abdominale recurente sau constipația, așadar screeningul serologic celiac ar trebui luat în considerare și pentru copiii cu aceste simptome.

Anumite asocieri de simptome cresc riscul de BC: asocieri clasice (diaree cronică și scădere în greutate), dar și alte asocieri (dureri abdominale recurente și scădere în greutate, constipație și scădere în greutate, constipație și anemie persistentă, refractară la tratament).

Căutarea activă în rândul pacienților cu simptome și, mai ales, asocieri de simptome cu risc crescut de BC ar îmbunătăți depistarea și ar crește frecvența cu care este stabilit diagnosticul la copil.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared