

# ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TERAPIA BOLII CELIACE (PARTEA I)

## *Present data in the diagnosis and treatment of coeliac disease (Part I)*

Dan Olteanu<sup>1</sup>, Alexandru Diaconescu<sup>1</sup>, Radu Voiosu<sup>2</sup>, Andrei Voiosu<sup>2</sup>, Cristina Olariu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Universitar de Urgență, București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic „Colentina”, București

<sup>3</sup>Institutul Național de Boli Infecțioase „Matei Balș”, București

### REZUMAT

Boala celiacă (BC) prezintă interes prin creșterea incidenței sale în ultima jumătate de secol, prin problemele de diagnostic și dificultățile ori costurile terapiei. După sumarul datelor recente privind etiologia, patogenia și manifestările bolii, autorii insistă asupra valorii metodelor de diagnostic, cu evaluarea comparativă a serologiei versus biopsia de intestin subțire. În acest articol sunt trecute în revistă principalele situații în care se impune un diagnostic diferențial și sunt actualizate datele privind boala celiacă neresponsivă la dieta fără gluten. Perspectivele terapeutice includ: glutenazele (clivează peptidele „toxice” ale glutenului); larazotide acetat (octapeptid dintr-o proteină secretată de vibriionul holeric, care inhibă permeabilitatea epitelului intestinalului subțire); modificări genetice ale grâului cu reducerea peptidelor toxice; analogi ai peptidelor grâului; inhibitori ai transglutaminazei tisulare.

**Cuvinte cheie:** malabsorbție, leziuni mucoase duodenale, dietă fără gluten

### ABSTRACT

Coeliac disease incidence risen during the last 50 years and represents a concern by diagnostic problems and costs. The recent data regarding etiology, pathogeny, comparative diagnostic value of serology and small intestinal biopsy are summarised. New data about refractory coeliac disease to gluten free diet and therapeutic perspectives are also presented (glutenases, larazotide acetate, genetic alteration of cereals, tissular transglutaminase inhibitors etc).

**Keywords:** malabsorption, duodenal mucosal lesions, gluten-free diet

## BOALA CELIACĂ

Boala celiacă (BC, enteropatia la gluten; sprue celiac; sprue nontropical) este o inflamație a mucoasei intestinului subțire superior, mediată imun, care apare la persoane susceptibile genetic și care generează malabsorbție, evoluând cu diaree și disconfort abdominal. Se ameliorează la suprimarea glutenului din dietă și reapare la reintroducerea sa.

Afectează duodenul, uneori și jejunul ori chiar ileonul. Nu trebuie confundată cu sensibilitatea la gluten (intoleranța la gluten), în care manifestările digestive apar fără a exista boală celiacă, fără alterări de mucoasă.<sup>1</sup> Boala celiacă afectează  $1/_{100}$ - $1/_{300}$

<sup>1</sup>La rândul ei, *sensibilitatea nonceliacă la gluten* trebuie diferențiată de *alergia la grâu*, în care cresc IgE serice și există teste cu-

din populație. Raportul F/B este 2/1. Incidența BC a crescut în ultimii 50 de ani, cauza fiind reprezentată de proteinele din gluten.

**Glutenul** este proteina totală, solubilă în alcool, din grâu, orz, secară. Frațiunile proteice ale glutenului, prolaminele sunt proteine ale glutenului numite gliadină (din grâu), hordeine (din orz), secaline (din secară). Aceste proteine conțin multă glutamină și multă prolină și rezistă (datorită prolinei) digestiei peptice (rezistă la pepsină, chimotripsină), rămânând în lumenul intestinal, unde declanșează un răspuns imun prin peptidele lor.<sup>2</sup>

tanate pozitive („prick test”); IgE sunt normale iar testele cutanate sunt negative în sensibilitatea nonceliacă la gluten (3).

<sup>2</sup>Importantă pare a fi o peptidă cu 33 de meri rezultată din digestia alfa2gliadinei din grâu, peptidă care rezistă digestiei proteazelor marginii în perie intestinale și care are trei epitopi antigenici.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Dan Olteanu, Secția Medicină Internă I, Spitalul Universitar de Urgență, Str. Splaiul Independenței, nr 169, sector 5, București

E-mail: dr\_olteanu@yahoo.com

Leziunile mucoasei scad progresiv spre ileon, concordant cu digestia progresivă a proteinelor spre fragmente tot mai mici, netoxice.

Boabele de ovăz, deși bogate în glutamină, sunt sărace în prolină, fiind expuse digestiei și astfel sunt numai în mică măsură, și rareori, toxice.

## FACTORI GENETICI

Există o incidență familială crescută a bolii: 10-20% din rudele de grad 1 au boala; rata de concordanță la gemenii univitelini este de 70%.

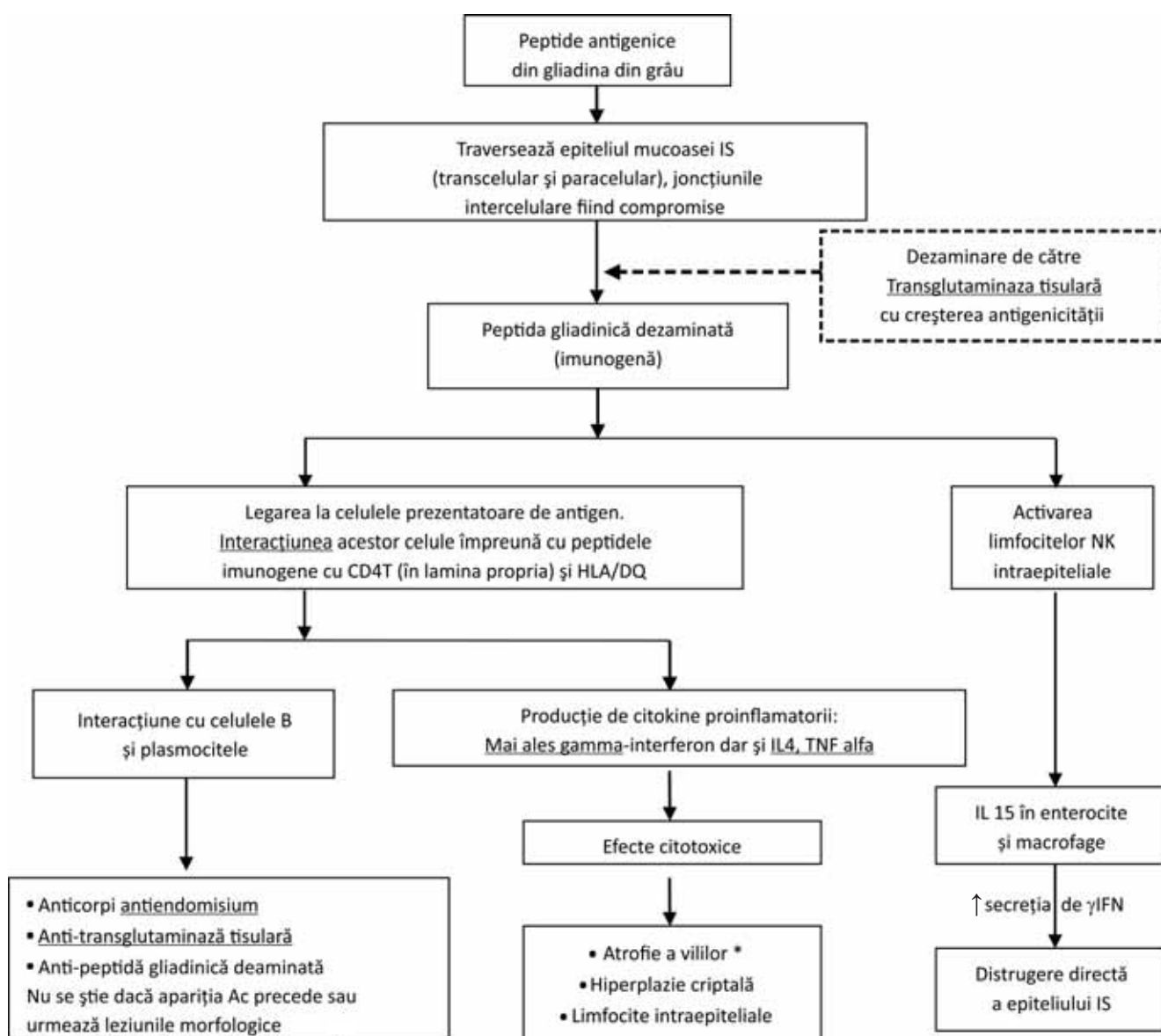
Genele HLA. Predispoziția genetică este cartografiată în regiunea HLA-D pe cromozomul 6. Ale-

lele HLA DQ<sub>2</sub> (prezente la 90-95% din pacienții cu BC) sau/și HLA DQ<sub>8</sub> (la 8% din pacienți) sunt prezente la peste 90% (virtual la toți) pacienții cu BC.

HLA DQ<sub>2</sub>/DQ<sub>8</sub> au o înaltă valoare predictiv negativă (absența lor înfirmă BC), dar valoarea predictiv pozitivă este redusă (> 40% din populația generală este pozitivă HLA DQ<sub>2</sub>/DQ<sub>8</sub>).

Există și factori genetici contribuțivi, non-HLA, care sunt în relație cu BC: regiunile cromozomiale 19p13.1; 11q; 5q31-33; 6q 21-22; 4q27; 3q28 sau conglomeratiile genetice CD28/CTLA4/ILQ5

**Mecanismul bolii** este reprezentat în Fig. 1.



**FIGURA 1.** Patogenia bolii celiace (IL – interleukina; Limfocite: B, T, NK, „natural killer“)

\*Mecanismul diareei: reducerea suprafeței de absorbție a apei; reducerea absorbției de acizi grași cu steatoree; malabsorbția de acizi biliari cu flux de apă în colon (în boala ce afectează și ileonul); creșterea secreției de fluide în condițiile hiperplaziei criptale; deficit secundar de lactază (modificarea marginii în perie cu reducerea funcțiilor ei enzimatic); proliferare bacteriană; insuficiență pancreatică exocrină (eliberare scăzută de colecistokinina mucosală).

## FACTORI CLINICI

Debut în general la copii (2 ani), când se introduce glutenul în dietă. La adult are un vârf diagnostic în decada a 5-a.

Boala se prezintă sub diverse forme, conform clasificării Oslo (1): clasică, atipică, subclinică (asimptomatică), potențială (latentă) – Tabelul 1.

**TABELUL 1.** Clasificarea și definițiile OSLO pentru boala celiacă (1)

BC	Manifestări	Serologie	Atrofie viloză
Clasică (< 50%)	Domină simptomele malabsorbției	+	+
Non-clasică (Atipică) Cea mai frecventă	Doar manifestări extraintestinale: – deficit statural; – anemie; – osteoporoză; – infertilitate.	+	+
Subclinică (Silentioasă)	Asimptomatică (descoperire endoscopică incidentală) (2)	+	+
Potențială (Latentă; Probabilă)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risc imprevizibil de a dezvolta boală celiacă.</li> <li>• Uneori există copii cu BC care se retrage dar poate reapărea la adult, imprevizibil.</li> <li>• Adesea o rudă de gr. 1 cu boală celiacă ori cu HLA DQ2/DQ8 prezent.</li> </ul>	+ frecvent	– (nu există atrofie viloză) Posibil, nr. crescut de limfocite intraepiteliale.

Forma clasică reprezintă < 50% dintre cazuri și clinic domină semnele malabsorbției. Cea mai frecventă este forma atipică (nonclasică), în care sunt prezente doar manifestările extraintestinale.

### Boala manifestă (simptomatică)

La copil, după introducerea glutenului în dietă (pe la vârsta de 2 ani) apar:

- digestiv: distensie abdominală, scaune moi, argiloase, abundente, neplăcute;
- extradigestiv: lipsă de creștere, deficit general de dezvoltare, masă musculară redusă, apatie, anorexie, paloare (anemie), hipotonie generalizată.

#### La adult

Simptomele la prezentare (și adesea și ulterior) sunt variabile, adesea nespecifice. Semnele fizice pot fi puține și nespecifice. Se notează: astenie cronică; stare proastă; slăbire inexplicabilă; anorexie; anemie (feriprivă, deficit de folat, mai rar de vit.

B12); diaree ușoară, intermitentă; durere abdominală recurentă; ulcere aftoase bucale; stomatită angulară; glosită; etc.

Diareea semnificativă, steatoreea, cu scădere în greutate apar în boala mai severă. Manifestările diverse ale malabsorbției sunt posibile: osteomalacie, osteoporoză (deficit de vit. D și calciu); 70% din cei cu BC au osteopenie ori osteoporoză; anemie (deficit de Fe, folat, în 10% dintre cazuri deficit de vit. B12); deficit de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, albuminemie scăzută cu edeme periferice; malnutriție globală.

Alte manifestări: semne neurologice (polineuropatie periferică, paretezi, epilepsie și ataxie – calcificare cerebeloasă<sup>3</sup>, slăbiciune musculară); atrofia splinei cu manifestări hematologice, ca după splenectomie, și sensibilitate crescută la infecții (atrofia splinei apare și în drepanocitoză - prin infarct splenic, în colita ulcerativă, trombocitemia esențială și, de asemenea, în dermatita herpetiformă, însă aceasta se asociază, de obicei, cu boala celiacă); creșterea transaminazelor (se retrage, de obicei la dieta fără gluten în > 95% dintre cazuri, evoluează la asimptomatici și nu exprimă o boală hepatică semnificativă); infertilitate sau reducerea fertilității pentru ambele sexe; avort spontan; simptome psihice (depresie, anxietate, paranoia); hipoplazie a smalțului dentar; modificări de culoare a dinților; cardiomiopatie.

Se notează o incidență crescută a atopiei și bolilor autoimune: tiroidită, diabet de tip I, sdr. Sjögren, sarcoidoză, dermatită herpetiformă, altele (boli inflamatorii intestinale, boli pulmonare interstițiale, hepatită autoimună, ciroză biliară primară, lupus sistemic).

## DIAGNOSTIC

NIH (National Institute for Health/Institutul Național pentru Sănătate) propunea în Conferința de Consens din 28-30 iunie 2004 folosirea serologiei ca metodă suficientă pentru diagnostic în boala celiacă (4).

Până în 2013 nu au mai existat conferințe privitor la boala celiacă la adult și nici nu s-au elaborat ghiduri în acest sens. În 2013 se publică Ghidul Colegiului American de Gastroenterologie (5) și în 2014 Ghidul Societății Britanice de Gastroenterologie (6). Aceste ghiduri, în ciuda presiunii și debaterii continue (din 2004 până în 2013 au apărut

<sup>3</sup>Sindromul CEC (celiac-epilepsie-calcificare) apare în calcificarea la nivelul cerebelului manifestată prin ataxie însoțită de epilepsie. Sindromul ar recunoaște ca antigen transglutaminaza tisulară tip 6 (tTG6) specifică țesutului nervos.

peste 4.000 de publicații PubMed cu referire la boala celiacă) în vederea folosirii serologiei ca singură metodă de diagnostic, restabilesc valoarea biopsiei de intestin subțire în diagnostic: serologia împreună cu biopsia de IS sunt indicate pentru dia-

gnosticul bolii celiace la marea majoritate a adulților.

Ambele metode se vor utiliza la toți adulții din categoria celor cu risc înalt pentru boală celiacă (la seronegativi și la seropozitivi) și la toți adulții sero-

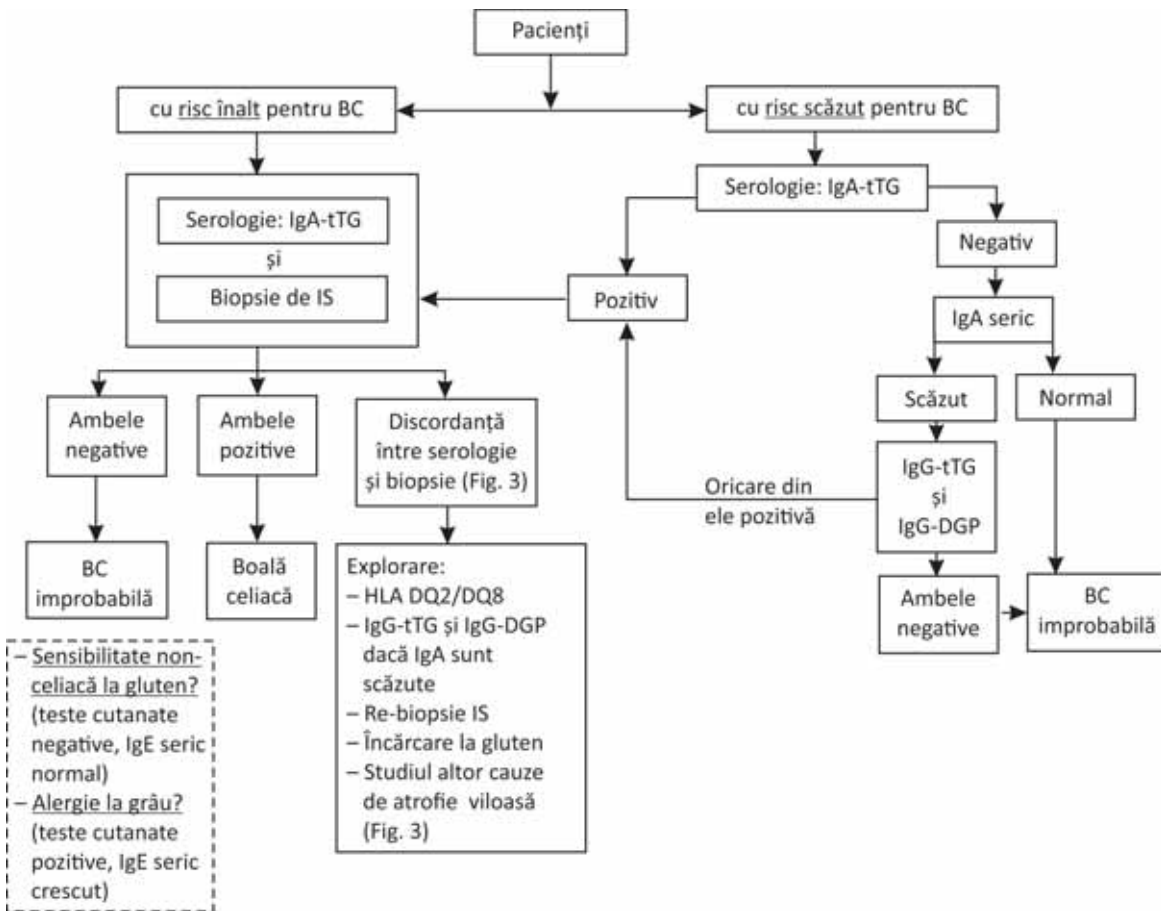


FIGURA 2. Diagnostic inițial în BC (5-7), (adulți cu dietă care conține gluten)

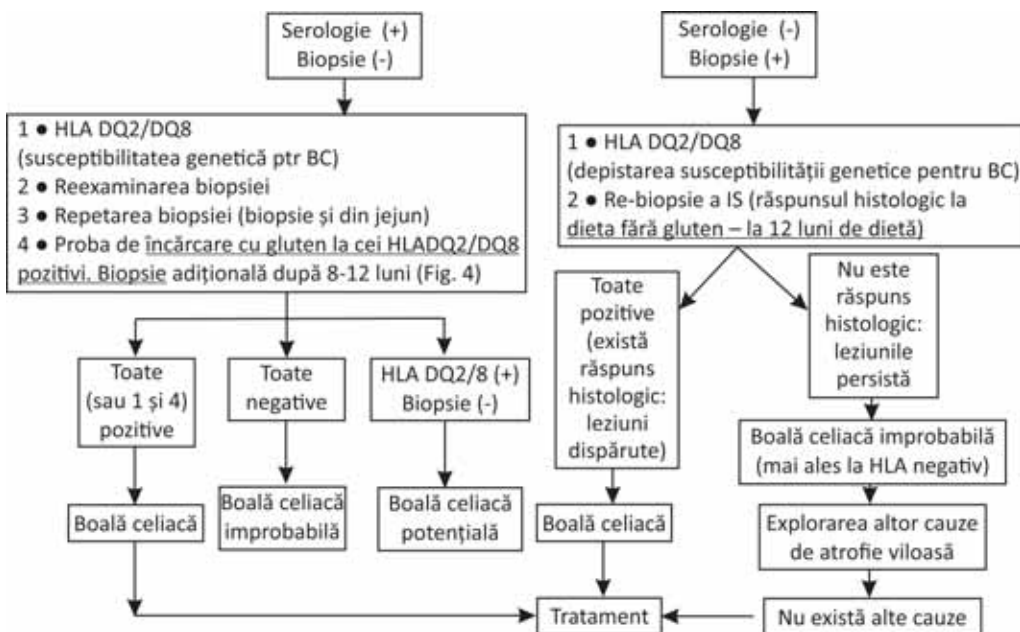


FIGURA 3. Diagnosticul BC la adult, în cazul discordanței serologie/biopsie

pozitivi din categoria celor cu risc redus pentru boală celiacă. Numai adulții seronegativi din grupa cu risc scăzut pot evita biopsia, diagnosticul putând fi eliminat numai pe baza serologiei (Fig. 2).

Grupa cu risc ridicat (adulți) pentru BC:

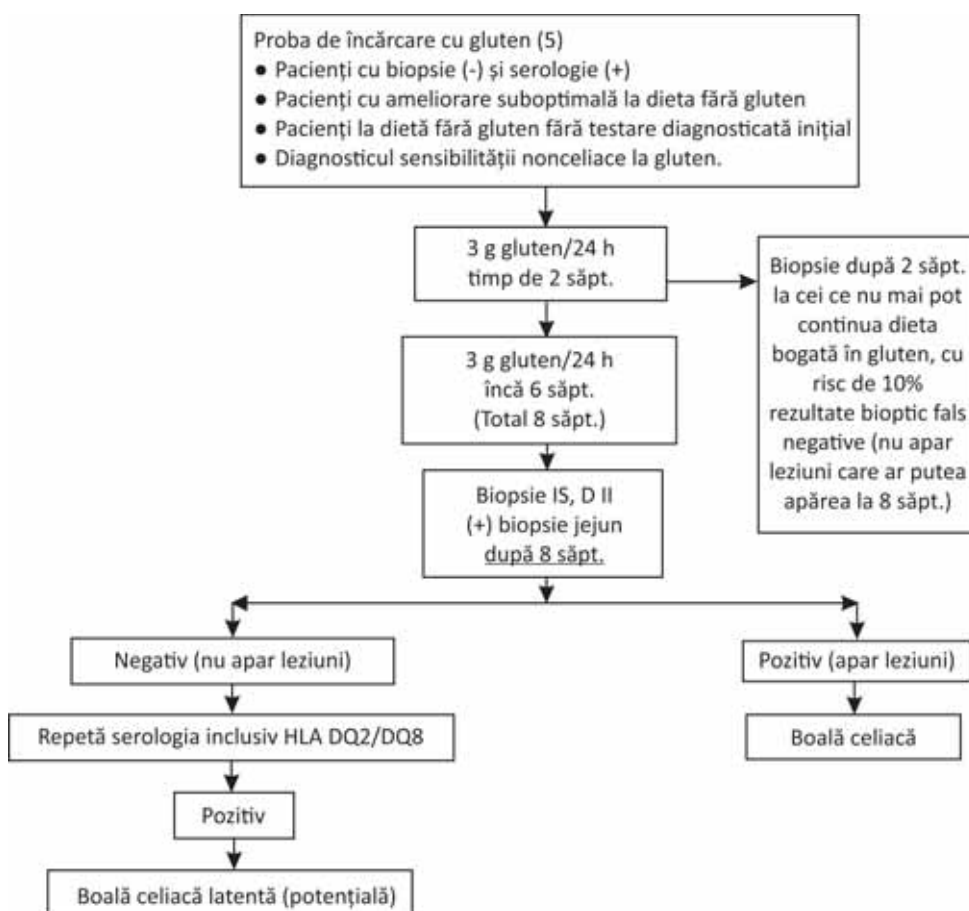
- Diaree severă și malabsorbție (steatoree, slăbire, deficite nutriționale – anemie feriprivă în lipsa sângerării digestive, refractară la terapia orală cu fier);
- Rude de grad 1 suferind de boală celiacă;
- Prezența unor afecțiuni care se asociază frecvent cu boala celiacă: dermatită herpetiformă, diabet zaharat tip I, tiroidită autoimună, ciroză biliară primară, deficiență selectivă de IgA (risc de 10-20 x mai mare pentru BC), forma diareică a sindromului de intestin iritabil (SII), colita microscopică<sup>4</sup>, sindromul Down, sindromul Turner.

La adulții cu risc crescut pentru BC explorarea începe de la început prin ambele metode: serologie plus biopsie.

Grupa de adulți cu risc scăzut (probabilitate mică) pentru BC:

- Pacienți asimptomatici **fără** malabsorbție (clinic și la laborator) și **fără** rude de grad I cu boală celiacă;
- Pacienți descendenți etnic din: chinezi, japonezi, africani din Africa subsahariană – rase la care boala este rară;
- La grupa cu risc scăzut, explorarea se începe în caz de manifestări extraintestinale: hipertransaminazemie cronică neexplicată la asimptomatici, infertilitate, osteopenie, defecte ale smalțului dentar, neuropatie, calcificare în cerebel, greață, durere abdominală, flatulență și meteorism neexplicabile. Explorarea începe numai prin serologie și, dacă serologia este negativă, diagnosticul se exclude; în caz de serologie pozitivă, se efectuează și biopsia de IS.

**La copilul < 2 ani** se admite diagnosticul pozitiv de boală celiacă pe baza serologiei pozitive și în



**FIGURA 4.** Proba de încărcare cu gluten (re)apariția leziunilor de boală celiacă la aport crescut de gluten

<sup>4</sup>peste 7% din cei cu sindrom de intestin iritabil, forma diareică au anticorpi de boală celiacă; de asemenea, aproape 20% din cei cu colită microscopică au boală celiacă.

lipsa biopsiei de IS, atunci când: IgA-tTG >10 x limita superioară a normalului asociat cu prezența anticorpilor antiendomisiu, în probe de sânge diferite și cu HLA DQ2/DQ8 pozitiv (5,8).

Afirmarea, la adult, a bolii celiace numai în prezența unor valori ridicate a anticorpilor (9,13), în lipsa biopsiei de IS necesită, încă, dovezi suplimentare (11).

Totuși, la adulții care refuză ori la care nu este posibilă endoscopia, diagnosticul se va putea susține în lipsa biopsiei, după folosirea capsulei endoscopice, în prezența Ig-tTG > 45 U/mL + Ac antiendomisiu prezenți (9).

Sensibilitatea nonceliacă la gluten reproduce simptomele bolii celiace (19,20,21), care se retrag la dieta fără gluten, dar nu există leziunile bolii celiace și nici serologia ei: leziunile nu apar la încărcarea la gluten. Sensibilitatea nonceliacă la gluten se deosebește de alerggia la grâu, care are teste cutanate („prick test“) pozitive și IgE serice crescute, elemente absente în sensibilitatea la gluten.

## CONCLUZIE

În diagnosticul BC rămân necesare la adult, în marea majoritate a cazurilor, ambele metode: serologia și biopsia de IS. În ciuda presiunii continue spre folosirea exclusiv a testelor neinvazive, biopsia rămâne standardul de aur pentru diagnostic și nu poate fi înlocuită de serologie (rezultate fals negative și fals pozitive). Numai împreună cu biopsia se poate obține un diagnostic solid, absolut necesar pentru asumarea responsabilității plasării pacientului pentru toată viața la o dietă fără gluten, care este costisitoare, limitantă social, necesitând modificări ale stilului de viață și cu efecte psihologice potențiale (când un pacient asimptomatic primește un diagnostic de boală cronică necesitând tratament permanent).

### Serologia în boala celiacă

#### Autoanticorpii:

- IgA-EMA (antiendomisiu IgA): se efectuează tehnic mai greu (imunofluorescență) și mai costisitor decât IgA-tTG. Nu se preferă ca test prim singular. Este o proteină a țesutului conjunctiv intestinal aflat în jurul celulelor musculare netede. Antigenul este transglutaminaza tisulară tTG tip2<sup>5</sup>.

<sup>5</sup>transglutaminaza tisulară tTG este tTG tip1 (nu este implicată în boala celiacă); tTG tip 2 (autoantigenul în boala celiacă); tTG tip 3 (are rol în dermatita herpetiformă); mai există tTG tip 6 în țesutul nervos și ar explica calcificarea cerebeloasă cu epilepsie din boala celiacă.

- IgA-tTG (anti-transglutaminază tisulară umană recombinantă). Mai ieftin și mai ușor (ELISA) de efectuat decât IgA-EMA și, de asemenea, cu sensibilitate mai mare. Autoantigenul este tTG tip2. IgA-tTG este testul prim, singular, pentru diagnosticul inițial al bolii celiace la pacienții cu vârsta peste 2 ani (11).
- IgA-DGP și IgG-DGP (antipeptidă gliadinică deaminată).

Nu se recomandă ca test prim, singular, pentru detecția primară a bolii celiace.

Anticorpii au durata medie de viață 30-60 de zile.

Înainte de testarea serologică este necesară o dietă care conține gluten menținută peste 30 de zile.

Detecția primară la pacienții cu vârsta peste 2 ani se va efectua prin evaluarea IgA-tTG ca test unic.

Combinarea diverselor teste nu se recomandă (la peste 2 ani) deoarece sensibilitatea crește doar marginal iar specificitatea diminuează. Excepție: adulții cu deficit de IgA la care pot exista rezultate fals negative prin IgA-tTG; la aceștia se vor evalua IgG-tTG asociat cu IgG-DGP.

De asemenea, la copiii sub 2 ani, IgA-tTG se recomandă a se asocia cu anti-DGP (+EMA), anti DGP fiind mai siguri decât anti-tTG sub vârsta de 2 ani.

Alelele HLA DQ<sub>2</sub>/DQ<sub>8</sub> nu se vor explora de rutină pentru diagnosticul inițial. Ele se caută în cazuri selecționate (având o înaltă valoare predictivă negativă): discrepanța dintre serologie și histologie; histologie echivocă, diagnostic inițial pus la îndoială, pacienții care refuză proba încărcării la gluten; diferențierea sensibilității non-celiace la gluten față de boala celiacă. Sensibilitatea HLA este 90-95% iar specificitatea 30%. Peste 40% din subiecții cu strămoși europeni din populația generală au HLA DQ<sub>2</sub>/DQ<sub>8</sub> prezenți, deci valoarea predictiv pozitivă este redusă. Valoarea predictiv negativă (5,6) este înaltă și HLA DQ<sub>2</sub>/DQ<sub>8</sub> negativ susține excluderea bolii celiace. Sunt autori care au propus (nu este general acceptat) confirmarea tuturor cazurilor cu serologie negativă prin HLA DQ<sub>2</sub>/DQ<sub>8</sub> (10).

Sensibilitatea și specificitatea testării anticorpilor este > 90% (5,12) (Tabelul 2) și este comparabilă cu valoarea anticorpilor anti-mitochondriali în ciroza biliară primară sau cu valoarea celor anti-tiroidieni în tiroidita autoimună (11).

**TABELUL 2.** Sensibilitatea și specificitatea testelor serologice

Anticorp	Sensibilitate %	Specificitate %
IgA-EMA	85-98	97-100
IgA-tTG	90-98	95-97
IgA-DGP	94	99
IgG-DGP	92	100

Nivelul IgA-tTG se corelează cu activitatea bolii celiace: se poate astfel monitoriza evoluția bolii, precum și aderența la dieta fără gluten.

Nu sunt date suficiente pentru a susține un „screening” al populației generale, dar căutarea activă a cazurilor de boală celiacă la grupa populațională cu risc ridicat pentru boală celiacă este recomandată.

În absența biopsiei de IS, un diagnostic pozitiv de BC este posibil numai pe baza serologiei la copiii sub 2 ani, când:

IgA-tTG peste 10x limita superioară a normalului, alături de EMA pozitiv (în mostre diferite de sânge) și alături de HLA DQ<sub>2</sub>/DQ<sub>8</sub> pozitiv (8).

Această abordare necesită încă dovezi suplimentare pentru a fi acceptată pentru populația adultă (11). Studiul lui Tortora și colab. (9,13) efectuat în Italia propune pragul de IgA-tTG > 45 U/mL plus EMA pozitiv ca având o valoare predictiv pozitivă de 100% pentru boala celiacă. Obiecțiile aduse au fost că studiul a fost efectuat pe o grupă populațională cu prevalență crescută a BC și că în grupe cu risc mai mic valoarea predictiv pozitivă scade la 71,7% (deci 3 din 10 pacienți pot fi plasați greșit la o dietă fără gluten) (10,14); în plus, lipsește standardizarea și există variabilitate între studii. La adulți, existând un potențial exces de diagnostic, doar pe baza valorilor mari ale Ig-tTG, biopsia rămâne standardul de aur pentru diagnostic. Propunerile lui Tortora rămân însă valabile la cei care refuză ori nu pot efectua biopsia (endoscopia).

În absența biopsiei de IS, la grupa de adulți cu risc scăzut pentru BC, serologia negativă permite excluderea BC. La toți pacienții adulți, atât cu risc mare cât și cu risc mic, cu serologie pozitivă, biopsia este necesară. În grupa cu risc crescut, biopsia este necesară indiferent de serologie (chiar la serologie negativă).

Rezultatele fals negative ale serologiei apar în 5-16% din cazuri: la pacienții cu boală ușoară, la cei deja la dietă fără gluten, la copiii sub 2 ani (sistem imun imatur, cu sensibilitate redusă a IgA-tTG) și în caz de deficiență selectivă de IgA. Pacienții cu deficiență de IgA au un risc de 10-20 de ori mai mare pentru boală celiacă. De asemenea, pacienții cu boală celiacă prezintă mai frecvent (2,5%) deficiență de IgA decât în populația generală (0,25%).

La toți pacienții din grupa cu risc scăzut pentru BC, care au teste negative, respectiv testul inițial IgA-tTG negativ, se vor evalua IgA serice: dacă IgA serice sunt normale, la cei cu risc scăzut, se exclude boala celiacă. Dacă IgA serice sunt scăzute (IgA-tTG poate fi fals negativ), se va evalua IgG-tTG combinat cu IgG-DGP, iar dacă una din ele

(sau ambele) este pozitivă, se efectuează biopsia de IS; dacă ambele sunt negative, se exclude boala celiacă.

### Rezultate serologice fals pozitive

Sunt rare. Se explică prin reacția încrucișată a anticorpilor ce apar în infecții enterice, boli hepatice cronice, insuficiență cardiacă congestivă, hiper-gammaglobulinemie, boli inflamatorii intestinale, diabet tip 1.

Un test serologic pozitiv la adulți nu confirmă boala celiacă. Biopsia este întotdeauna necesară<sup>6</sup>. La copilul sub 2 ani, IgA-tTG cu valori mari (10x peste LSN + anti EMA + HLA pozitiv permit diagnosticul în lipsa biopsiei).

Argumentele în favoarea serologiei, precum și cele contra ei sunt sintetizate din Tabelul 3. Singura situație în care diagnosticul poate fi exclus, în lipsa biopsiei, numai pe baza serologiei negative este la adulții din grupa cu risc scăzut pentru boala celiacă. În rest, pentru adult, serologia trebuie însoțită de biopsie pentru un diagnostic solid, iar aceasta este situația la marea majoritate a adulților<sup>7</sup>.

**TABELUL 3. Serologia: avantaje și dezavantaje**

Avantaje	Dezavantaje
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Specificitate și sensibilitate &gt; 90%.</li> <li>• Teste neinvazive, ușor acceptate.</li> <li>• Histologia poate oferi rezultate fals negative (leziuni numai în jejun) sau echivoce.</li> <li>• Leziunile histologice apar în multe alte boli, în afara bolii celiace.</li> <li>• Diagnosticul de excludere este admis pentru grupele de adulți cu risc redus pentru BC, cu serologie negativă, în lipsa biopsiei.</li> <li>• Monitorizarea IgA-tTG permite monitorizarea evoluției bolii și a aderenței la dieta fără gluten; IgA-tTG se corelează cu activitatea bolii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezultate fals negative (5-16%)</li> <li>• Rezultate fals pozitive</li> <li>• vezi argumentele pro-histologie (Tabelul 7): <ul style="list-style-type: none"> <li>– biopsia este necesară pentru diagnosticul inițial la marea majoritate a adulților iar re-biopsia, la non-responderi, discordanță serologie/histologie, după încărcarea la gluten;</li> <li>– biopsia permite încadrarea în formele clinice după clasificarea Oslo;</li> <li>– biopsia este necesară pentru diagnosticul complicațiilor și bolilor asociate.</li> </ul> </li> </ul>

**Teste propuse pentru viitor.** Nu sunt în uz, dar sunt promițătoare.

<sup>6</sup>propunerea ca în prezența unui test IgA-tTG ori DGP pozitive, adăugarea evaluării HLA ar putea identifica, în lipsa biopsiei rezultatele fals pozitive (când HLA este negativ) (15) necesită încă confirmări ulterioare și nu este susținut de practica de rutină (10).

<sup>7</sup>la copilul sub 2 ani un diagnostic pozitiv se susține numai pe baza serologiei la valori mari ale IgA-tTG > 10x LSN + anti EMA + HLA pozitive.

- I-FABP (Intestinal Fatty Acid Binding Protein).

Este o proteină citosolică eliberată de enterocitele necrotice care a fost propusă pentru evaluarea ischemiei în obstrucția mecanică a IS. I-FABP are valoare predictivă pozitivă de 98% la copiii cu serologie pozitivă pentru boala celiacă. Nivelul I-FABP se corelează cu aportul de gluten: crește semnificativ la încărcarea cu gluten și scade după 14 zile de la suprimarea glutenului din dietă (11,16).

- Depunerea anti IgA în intestin, în proximitatea tTG2.

Este o investigație promițătoare în diagnosticul fazelor precoce ale bolii și/sau al bolii celiace potențiale la pacienți seropozitivi cu biopsie negativă.

Metodologia evidențierii depunerii de IgA-tTG2 în intestin este încă experimentală și necesită secțiuni tisulare în nitrogen lichid.

- Producția de anti-EMA (anti tTG) în mucoasa duodenală aflată în cultură (eliberare anti EMA în mediul de cultură al biopsiei de intestin).

- POTC („finger tip“; „rapid point of care test“; „off the shelf tests“) este o metodă comodă, folosind kituri bazate pe autoanticorpi tTG2, considerată de unii capabilă să înlocuiască testele serologice tradiționale. Sunt în curs dezbateri pro și contra (17); sensibilitatea acestor teste este mai mică decât cea așteptată. Există prea puține date privind sensibilitatea și specificitatea acestor teste, iar biopsia de IS rămâne standardul de aur pentru diagnostic (6,17,18).

## BIBLIOGRAFIE

1. Gut 2013; 62: 43
2. New Engl J Med, 2007; 357:1731
3. Curr Allergy Asthma Dep 2013; 13: 631
4. National Institute of Health Consensus: Gastroenterology, 2005; 128 (Suppl 1): 51
5. Am J Gastroenterol, 2013; 108: 656 (ACG – American College Gastroenterology – Guidelines)
6. Gut 2014, 63: 1210 (BSG – British Society of Gastroenterology – Guidelines)
7. Sleisenger and Fordtran's GI and Liver Dis 10<sup>th</sup> ed, Elsevier 2010.
8. J Pediatr Gastro Nutr 2012; 54: 136 ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition).
9. Gastroenterology 2014; 147:610
10. Australian Family Physician 2014; 43(10): 674
11. Gastroenterol Report Advance 2014: 1-9 doi:10.1093/gastro/gov 065
12. Kelly PC Up to date: www.uptodate.com © 2015
13. Aliment Pharmacol Ther, 2014; 40: 1223
14. Aliment Pharmacol Ther, 2015; 41: 145
15. BMC Med 2013; 11: 188
16. Scand J Gastroenterol, 2011; 46: 1435
17. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 835
18. Gastrointest Endosc 2014; 80: 456
19. Am J Gastroenterol, 2011; 106: 1837
20. Gastrointest Endosc, 2011; 74: 103
21. Int J Surg Pathol, 2007; 15(4): 354