



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfd.ro, email: rectorat@umfd.ro

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**STRATEGII DE DIAGNOSTIC ȘI MONITORIZARE ÎN BOALA CELIACĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. JINGA MARIANA

Student-doctorand:

ENACHE IULIA

Cuprins

Introducere.....	6
I. Partea Generală.....	10
1. Introducere în Boala Celiacă	10
2. Date epidemiologice	11
3. Mecanisme fiziopatologice	12
4. Manifestări Clinice în boala celiacă	15
5. Diagnosticul bolii celiace	18
6. Management și Tratament	23
7. Complicațiile Bolii Celiace	26
8. Aspecte Psihosociale și Impactul asupra Calității Vieții	27
9. Perspective de Cercetare și Direcții Viitoare.....	28
II. Contribuții personale.....	29
10. Studiul 1: Examenul histopatologic în enteropatiile imun mediate	29
10.1 Abstract.....	29
10.2 Ipoteza de lucru și obiective	30
10.3 Metodologia cercetării.....	31
10.4 Aspectul histologic normal al duodenului	31
10.5 Boala celiacă – examen histopatologic.....	34
10.6 Boala celiacă refractară	41
10.7 Limfomul cu celule T asociat enteropatiei	42
10.8 Sprue colagenic.....	43
10.9 Sprue tropical.....	43
10.10 Imunodeficiența comună variabilă	44
10.11 Enteropatia autoimună	46
10.12 Enteropatii induse medicamentos.....	48
10.13 Suprapopularea bacteriană a intestinului subțire (SBIS).....	51
10.14 Boala inflamatorie intestinală.....	52
10.15 Gastroenterita eozinofilică idiopatică.....	53
10.16 Boala grefă-contra-gazdă.....	54
10.17 Concluzii.....	55
11. Studiul II: Impactul diagnosticului non-bioptic asupra monitorizării copiilor cu boală celiacă	57
11.1 Abstract.....	57
11.2 Introducere.....	57

11.3 Metodologia cercetării	59
11.4 Rezultate	61
11.5 Concluzii.....	68
12. Studiul III: Leziuni endoscopice de tract digestiv superior asociate	
pacienților diagnosticați cu boală celiacă	72
12.1 Abstract.....	72
12.2 Introducere.....	73
12.3 Metodologia cercetării.....	78
12.4 Rezultate	78
12.5 Discuții.....	80
12.6 Concluzii.....	86
Concluzii și contribuții personale.....	87
Bibliografie	90

I. PARTEA GENERALĂ

Introducere

Boala celiacă este o enteropatie autoimună declanșată de ingestia glutenului, la indivizi genetic predispuși. Se manifestă printr-o gamă largă de simptome clinice, de la diaree cronică și malabsorbție, până la forme silențioase sau atipice, ce includ anemie, osteoporoză sau infertilitate. În ultimele decenii, incidența bolii a crescut semnificativ (1), justificând nevoia unei înțelegeri aprofundate a mecanismelor fiziopatologice, a criteriilor de diagnostic și a modalităților de monitorizare eficientă.

Fiziopatologie și mecanisme imunologice

Fiziopatologia bolii implică activarea sistemului imun la contactul cu glutenul, în prezența haplotipurilor HLA-DQ2 sau HLA-DQ8 (2–4). Antigenul principal implicat este transglutaminaza tisulară, față de care organismul dezvoltă autoanticorpi (5). Inflamația cronică determină leziuni ale mucoasei intestinale, cu creșterea numărului de limfocite intraepiteliale (LIE) și dezvoltarea atrofiei vilozitare. Aceste mecanisme duc la malabsorbție, dar și apariția unor simptome sistemice diverse.

Manifestări clinice

Tabloul clinic este variabil. Formele clasice apar mai ales la copii și implică diaree cronică, distensie abdominală și stagnare staturo-ponderală. La adulți, predomină manifestările extraintestinale: fatigabilitate, anemie, osteopenie, depresie sau afecțiuni hepatice. Boala poate fi descoperită și întâmplător prin analize de rutină sau în contextul comorbidităților autoimune.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe corelarea datelor clinice, serologice și histologice (6). Markerii principali sunt anticorpii anti-transglutaminază (anti-tTG), endomisium (EMA). În cazul adulților, dar și a pacienților pediatrici, efectuarea endoscopiei digestive superioare cu prelevare de biopsii duodenale evidențiază atrofia vilozitară, hiperplazia criptelor și infiltratul limfocitar intraepitelial. Clasificările Marsh-Oberhuber și Corazza-Villanacci sunt utilizate pentru evaluarea severității histologice (7,8).

Criterii ESPGHAN și provocări

Ghidurile Societății Europene de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (ESPGHAN) permit diagnosticul bolii celiace fără biopsie în anumite cazuri pediatrice, când titrul anti-tTG este $>10\times$ limita superioară a normalului (LSN) și EMA este pozitiv, pe o altă probă de sânge recoltată (9). Această strategie reduce invazivitatea procedurilor, dar ridică întrebări legate de complianța la dietă și pare că generează diferențe în legătura cu monitorizarea pe termen lung a acestor pacienți.

Tratament și monitorizare

Tratamentul constă exclusiv în dieta strictă fără gluten (DFG), care trebuie menținută pe termen lung (10). Monitorizarea implică evaluări clinice periodice, teste serologice și, în unele cazuri, reevaluare endoscopică. Aderența variază în funcție de suportul medical, educațional și motivația pacientului. Complicațiile cuprind de la tulburări nutriționale severe (anemie, hipoalbuminemie, carențe vitaminice), osteoporoză, afectarea reproductivă sau neurologică până la complicații oncologice, în special dezvoltarea limfomului cu celule T asociat enteropatiei, cu risc crescut de apariție la pacienții diagnosticați tardiv sau cu forme severe de malabsorbție (11).

Prin urmare, prezenta teză de doctorat își propune să investigheze multiplele fațete ale bolii celiace, cu implicațiile lor clinice și strategiile de management terapeutic. Abordarea multidisciplinară, incluzând perspective din gastroenterologie, endoscopie, nutriție și anatomie patologică, va contribui la o mai bună înțelegere a acestei afecțiuni și la îmbunătățirea metodelor de diagnostic și tratament. Relevanța internațională a subiectului este evidentă prin numărul tot mai mare de cercetări dedicate și prin necesitatea unor strategii globale de conștientizare și management eficient al bolii celiace.

Cercetarea explorează caracteristicile histopatologice și implicațiile clinice ale enteropatiilor imun-mediate, în special boala celiacă și diferențierea acesteia de alte enteropatii non-celiace. Se presupune că o evaluare histopatologică îmbunătățită, combinată cu algoritmi diagnostici rafinați, va crește acuratețea diagnosticului, va facilita intervențiile terapeutice timpurii și va îmbunătăți rezultatele pacienților. În plus, studiul evaluează dacă criteriile de diagnostic serologic non-invazive, așa cum sunt propuse de ESPGHAN, au un impact pe termen lung asupra managementului bolii și a aderenței pacienților la dieta fără gluten.

Dintre obiectivele științifice, amintim:

1. Analiza variațiilor histopatologice în enteropatiile imun-mediate și rolul acestora în diagnosticul diferențial
2. Evaluarea impactului clinic al adoptării criteriilor serologice pentru diagnosticarea BC, în populația pediatrică, și influența acestora asupra aderenței la tratament și a rezultatelor pe termen lung în urmărirea pacienților
3. Compararea rezultatelor pacienților diagnosticați cu BC pe baza serologiei, cu cei cu diagnostice confirmate prin biopsie intestinală, în termeni de complianță, stare nutrițională și dinamica serologică
4. Investigarea prevalenței și semnificației leziunilor gastrointestinale de tract digestiv superior la pacienții diagnosticați cu BC și implicațiile acestora asupra managementului bolii.

Studiul utilizează analize retrospective pentru a examina strategiile de diagnostic și management al BC. Componenta histopatologică implică evaluarea biopsiilor duodenale utilizând criteriile standardizate Marsh-Oberhuber, în timp ce analiza clinică examinează markerii serologici, complianța pacienților la DFG și rezultatele nutriționale. Comparațiile statistice între diagnosticul bazat pe biopsie și cel bazat pe serologie permit o evaluare critică a criteriilor ESPGHAN. De asemenea, o analiză de cohortă asupra leziunilor gastrointestinale superioare la pacienții adulți diagnosticați cu BC oferă perspective asupra contextului clinic mai larg al diagnosticului de BC.

Principalele rezultate ce provin din cercetarea noastră:

1. Examinarea histopatologică confirmă faptul că enteropatiile imun-mediate non-celiace prezintă caracteristici suprapuse cu BC, complicând diagnosticul diferențial. Cu toate acestea, interpretarea atentă a biopsiilor și tehnicile imunohistochimice, precum și încadrarea acestor modificări într-un context clinic, îmbunătățesc precizia diagnostică.
2. Tranziția către un diagnostic fără biopsie în cazurile pediatrice de BC a condus la provocări sporite în ceea ce privește aderența pacienților, cu rate mai mari de transgresiuni dietetice și o normalizare serologică mai lentă comparativ cu cazurile confirmate prin biopsie.
3. Datele din monitorizarea pe termen lung indică faptul că pacienții pediatrici cu diagnostic confirmat prin biopsie demonstrează o aderență mai bună la DFG, o recuperare

nutrițională îmbunătățită și o complianță mai bună la monitorizarea pe termen lung, față de cei diagnosticați exclusiv pe baza serologiei. Aceste constatări sugerează că, deși diagnosticul serologic este un instrument valoros, aplicarea sa trebuie atent evaluată în contextul managementului pe termen lung al bolii.

4. La pacienții adulți diagnosticați cu BC, constatările endoscopice arată o prevalență semnificativă a leziunilor gastrointestinale concomitente, subliniind importanța evaluării endoscopice în ciuda tendinței de la copii de a adopta un diagnostic bazat exclusiv pe serologie.

Principalele limitări ale studiului nostru se referă la *natura retrospectivă a colectării datelor*, ceea ce poate introduce un bias de selecție și poate limita capacitatea de a stabili relații cauzale. De asemenea, trebuie să luăm în considerare și *dimensiunea redusă a lotului de studiu, lipsa unei monitorizări detaliate a aderenței dietetice* (deși aderența la DFG a fost evaluată, nu au fost incluse în mod sistematic metode detaliate de urmărire dietetică, controale regulate ale unui nutriționist specializat sau markeri biochimici ai expunerii la gluten), precum și *monitorizarea limitată pe termen lung* (deși au fost disponibile date de urmărire, sunt necesare studii pe termen mai lung pentru a evalua pe deplin impactul strategiilor de diagnostic asupra progresiei bolii și a complicațiilor).

Acest studiu evidențiază complexitatea diagnosticului și managementului BC, atât în populația adultă, cât și în cea pediatrică, subliniind importanța integrării datelor clinice, serologice și histopatologice pentru optimizarea managementului pacienților și a rezultatelor pe termen lung.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

10. Examenul histopatologic în enteropatiile imun mediate (12)

10.1 Abstract

Enteropatiile imun mediate (EIM) sunt afecțiuni caracterizate printr-un răspuns imun anormal al mucoasei intestinului subțire la molecule non-patogene, ceea ce duce frecvent la sindrom de malabsorbție. Simptomele clinice tipice includ scădere în greutate, diaree cronică și deficite nutriționale. Deși BC este cea mai frecventă enteropatie mediată imun la adulți, în ultimii ani au fost recunoscute și alte afecțiuni cu aspect histopatologic similar, precum enteropatia autoimună (EAI), imunodeficiența comună variabilă (IDCV), enteropatia indusă de olmesartan, sprue tropical și suprapopularea bacteriană a intestinului subțire (SBIS). Aceste patologii prezintă suprapuneri clinice, serologice și histologice, ceea ce îngreunează diferențierea lor de BC.

Diagnosticul precis este esențial pentru inițierea rapidă a unui tratament adecvat, prevenind astfel progresia bolii și apariția complicațiilor severe, precum malabsorbția profundă și limfomul cu celule T asociat enteropatiei.

Intestinul subțire are o funcție duală, fiind implicat atât în absorbția nutrienților, cât și în reglarea imunității. Această dublă responsabilitate îl face vulnerabil la dereglări imune care pot afecta echilibrul mucoasei intestinale. În enteropatiile mediate imun, hiperactivitatea sistemului imunitar duce la distrugerea mucoasei intestinale și la alterarea absorbției nutrienților.

Deși boala celiacă este modelul clasic de enteropatie imună, recunoașterea tot mai frecventă a enteropatiilor non-celiace evidențiază necesitatea unei interpretări detaliate a biopsiei intestinale. Această analiză trebuie să țină cont de particularitățile fiecărei afecțiuni pentru a evita erorile de diagnostic.

10.2 Ipoteza de lucru și obiective

Intestinul subțire îndeplinește două funcții principale: absorbția nutrienților și reglarea sistemului imunitar. Acesta prezintă cea mai mare suprafață pentru absorbția eficientă a

nutrienților din alimentele ingerate și constituie, de asemenea, cea mai extinsă componentă a sistemului imunitar uman. Acest rol dublu este esențial, având în vedere expunerea constantă la diverse substanțe din mediul extern. Sistemul imunitar intestinal trebuie să facă diferența între materialele inofensive și antigenele dăunătoare, reacționând adecvat prin inițierea unui răspuns imun sau prin dezvoltarea toleranței, în funcție de natura antigenelor întâlnite (13).

Enteropatiile afectează ambele funcții ale intestinului. Răspunsurile imune exagerate la molecule non-patogene pot declanșa enteropatii mediate imun, ceea ce duce la deteriorarea mucoasei intestinale și la apariția sindroamelor de malabsorbție. O înțelegere detaliată a relației complexe dintre intestinul subțire și sistemul imunitar este esențială pentru diagnosticarea și gestionarea diverselor afecțiuni gastrointestinale. Enteropatiile mediate imun prezintă frecvent caracteristici clinice, serologice și histologice similare, ceea ce face ca diferențierea lor să fie dificilă.

Recunoașterea timpurie a EIM este crucială pentru inițierea rapidă a unui tratament eficient, care poate preveni progresia bolii și complicațiile asociate, în special malabsorbția severă. Malabsorbția poate duce la deficiențe nutriționale și alte probleme de sănătate. O complicație deosebit de îngrijorătoare este riscul crescut de LTAE. Persoanele diagnosticate cu BC, BCR sau EAI prezintă un risc mai mare de a dezvolta această formă agresivă de limfom (14).

Boala celiacă este cea mai frecventă enteropatie mediată imun la adulți (15). De-a lungul anilor, spectrul enteropatiilor mediate imun s-a extins, fiind identificate afecțiuni precum enteropatia autoimună, imunodeficiența comună variabilă, enteropatia indusă de olmesartan, sprue tropical și suprapopularea bacteriană a intestinului subțire.

Această analiză își propune să evidențieze caracteristicile clinice și histopatologice ale celor mai frecvente enteropatii mediate imun, cu un accent deosebit pe acele afecțiuni non-celiace care pot imita boala celiacă. Printr-o mai bună înțelegere a acestor patologii, se poate îmbunătăți precizia diagnostică, ceea ce permite inițierea unor terapii adecvate și reduce riscul complicațiilor asociate unei diagnosticări tardive sau eronate.

O abordare multidisciplinară, care implică gastroenterologi și anatomo-patologi, este esențială pentru optimizarea îngrijirii pacienților cu enteropatii mediate imun.

10.3 Metodologia cercetării

Pentru realizarea acestei analize, a fost efectuată o căutare în literatura de specialitate privind enteropatiile mediate imun. Căutarea a fost realizată în martie 2024 în baza de date PubMed (MEDLINE), utilizând următorii termeni: „histopatologia enteropatiei mediate imun”, „histopatologia enteropatiei autoimune”, „histopatologia enteropatiei induse de olmesartan”, „histopatologia atrofiei vilozitare non-celiace”, „histopatologia enteropatiei de tip celiac”, „histopatologia enteropatiei cu pierdere de proteine”, „histopatologia enteropatiei asociate HIV” și „histopatologia enteropatiei în imunodeficiența comună variabilă”.

Căutarea a fost limitată la articole disponibile integral în limba engleză, publicate în ultimii 10 ani (2014-2024), având ca subiect exclusiv pacienții adulți. Au fost excluse prezentările de caz, scrisorile editoriale și studiile efectuate pe animale sau copii. Titlurile articolelor au fost evaluate pe baza relevanței pentru subiectul analizat.

Dintre enteropatiile mediate imun, au fost incluse în analiză boala celiacă, enteropatiile autoimune, enteropatiile induse de medicamente, enteropatiile infecțioase (sprue tropical), enteropatia asociată imunodeficienței comune variabile și suprapopularea bacteriană a intestinului subțire. Dintr-un total de 863 de articole identificate, 50 au fost selectate pentru analiză. În completarea căutării primare, au fost incluse și studii mai vechi, publicate anterior anului 2014, în cazul în care erau frecvent citate în literatura recentă, în special atunci când ofereau clasificări fundamentale sau descrieri histopatologice esențiale.

10.5 Boala celiacă – examen histopatologic

La nivel histologic, boala afectează predominant intestinul subțire, cu infiltrarea mucoasei de limfocite intraepiteliale (LIE), care depășesc în general 25 la 100 de enterocite și se concentrează în special la vârful vilozităților (6). Se observă și modificări ale enterocitelor, precum reducerea stratului de mucină și vacuolizarea intracitoplasmatică, dar și inflamație în lamina propria, prin proliferarea diverselor celule imune. Apoptoza criptelor, deși subtilă, este relevantă în diagnosticul diferențial, iar prezența neutrofilelor sau a colagenului subepitelial ridică alte suspiciuni patologice.

Clasificările histologice utilizate în evaluare includ sistemele Marsh-Oberhuber și Corazza-Villanacci (7,8). Acestea cuantifică severitatea leziunilor de la creșterea izolată a LIE până la atrofie vilozitară completă. Pentru un diagnostic corect se recomandă prelevarea de biopsii multiple, din bulb și duodenul distal, cu analizarea atentă a arhitecturii vilozitare pe secțiuni bine orientate (6).

Vindecarea mucoasei după inițierea DFG este un obiectiv esențial, însă poate dura mai mult de un an, adesea până la trei ani la adulți (16). Repetarea biopsiei este un subiect de dezbatere, unele ghiduri considerând că nu este de rutină, ci doar în cazuri selecționate: simptome persistente, suspiciune de nerespectare a dietei sau risc de complicații (6,17–19). Un procent semnificativ de pacienți (până la 30%) dezvoltă forme neresponsive (BCNR), care pot avea cauze variate: lipsa complianței, vindecare tardivă, forme refractare sau diagnostic eronat.

10.6 Boala celiacă refractară (BCR)

BCR este o formă rară și severă de boală celiacă, diagnosticată atunci când simptomele clinice și leziunile histologice persistă în ciuda unei diete fără gluten respectate strict timp de cel puțin 12 luni, în contextul unei serologii negative și a excluderii expunerii la gluten (20,21). Histologic, persistă atrofia vilozitară, limfocitoza intraepitelială și uneori semne suplimentare, precum plasmocitoza bazală și îngroșarea stratului subepitelial de collagen, sugerând un posibil sprue colagenos. BCR este clasificată în două subtipuri: **RCD tip I** - LIE au un fenotip imun normal (CD3+, CD8+) și prognosticul este mai favorabil; **RCD tip II** - LIE au un fenotip aberant, cu expresie intracitoplasmatică CD3ε și reorganizare clonală a receptorului TCRγ, prezintă un risc crescut de evoluție către limfom cu celule T asociat enteropatiei (LTAE), cu incidență de aproximativ 50% în decurs de 5 ani (22–28).

BCR este aproape întotdeauna simptomatică. RCD II este asociată cu jejunită ulcerativă severă, malnutriție și enteropatie cu pierdere de proteine, manifestându-se prin diaree severă și hipoalbuminemie. Distincția corectă între cele două tipuri este esențială, întrucât impactul terapeutic și prognosticul diferă semnificativ.

10.7 Limfomul cu celule T asociat enteropatiei (LTAE)

LTAE reprezintă o complicație rară, dar severă a bolii celiace, întâlnită uneori și în contextul enteropatiei autoimune.

Histologic, LTAE determină leziuni mucoase severe, cu atrofie vilozitară marcată, hiperplazie a criptelor și un infiltrat inflamator polimorf în lamina propria, incluzând plasmocite, elemente mai rar observate în boala celiacă necomplicată. Procesul tumoral are tendința de a infiltra epiteliul glandular și de a invada straturile profunde ale peretelui intestinal.

Clasificarea OMS (2008) distinge două subtipuri majore: **LTAE Tip 1** – caracterizat printr-un infiltrat celular heterogen (monomorf sau anaplastic, cu polimorfism celular variabil), frecvent întâlnit în Europa și asociat cu un prognostic mai favorabil; **LTAE Tip 2** – cu limfocite monomorfe, mici/medii, nuclei hipercromatici și citoplasmă granulară, frecvent întâlnit în Asia și asociat cu o evoluție mai agresivă și un răspuns slab la tratament. Distincția între cele două tipuri are valoare prognostică și terapeutică majoră, influențând strategia terapeutică și estimarea supraviețuirii. Diagnosticul precis necesită o evaluare histologică și imunofenotipică riguroasă (29–33).

10.8 Sprue colagenic (SC)

SC este o afecțiune rară a intestinului subțire, considerată fie o complicație a bolii celiace, fie o entitate distinctă.

Histologic, SC prezintă leziuni similare cu cele din boala celiacă: atrofie vilozitară severă, hiperplazie a criptelor și limfocitoză intraepitelială. Elementul definitoriu este însă îngroșarea semnificativă și inegal distribuită a benzii subepiteliale de collagen (>10 μm). Numărul limfocitelor intraepiteliale (LIE) variază larg, iar infiltratul inflamator din lamina propria este adesea prezent (22,34).

10.9 Sprue tropical (ST)

ST este o cauză infecțioasă, dar incomplet elucidată, a sindromului de malabsorbție, predominantă în regiunile tropicale precum Asia de Sud și America Centrală. Se manifestă în două forme clinice: acută și cronică. Spre deosebire de boala celiacă, ST nu răspunde la

dieta fără gluten, ci la antibioterapie. Histologic, modificările sunt mai puțin severe și mai variabile decât în BC: atrofie vilozitară de tip Marsh 3a, LIE crescute, infiltrat eozinofilic mai pronunțat, modificări megaloblastice ale enterocitelor în caz de deficit sever de vitamina B12, afectare extinsă a intestinului subțire, inclusiv ileonul terminal (35).

10.10 Imunodeficiența comună variabilă (IDCV)

IDCV este cea mai frecventă imunodeficiență primară, caracterizată prin defecte ale maturării limfocitelor B și producerea deficitară de imunoglobuline. Simptomul digestiv dominant este diareea cronică, cauzată frecvent de infecții recurente – în special cu *Giardia lamblia*, care pot induce atrofie vilozitară și malabsorbție. Alte infecții, precum Norovirusul, au fost, de asemenea, asociate cu AV la acești pacienți, în unele cazuri reversibile după eliminarea infecției.

Histologic, modificările în IDCV includ: creșterea LIE, reducerea severă a plasmocitelor în lamina propria, hiperplazie limfoidă, apoptoză criptică accentuată, neutrofile intraepiteliale și granuloame mici mucosale ocazionale; AV este rară, dar posibilă, și nu se corelează întotdeauna cu infecții active. În IDCV, însă, nu se produc anticorpi specifici bolii celiace, ceea ce limitează utilitatea testelor serologice. În plus, tratamentul cu imunoglobuline poate da rezultate fals pozitive pentru anticorpi anti-transglutaminază sau anti-endomisium (36–38).

10.11 Enteropatia autoimună (EAI)

EAI este o afecțiune rară, predominant pediatrică, dar apare și la adulți, frecvent în asociere cu alte boli autoimune (ex: diabet zaharat de tip 1, tiroidită autoimună, hepatită autoimună, IDCV). EAI poate apărea în forme ereditare, în cadrul unor sindroame genetice: **IPEX** (poliendocrinopatie autoimună, enteropatie autoimună cu transmitere X-linkată) – cu autoanticorpi anti-antigen de 75 kDa, **APECED** (poliendocrinopatie autoimună, candidoză și distrofie ectodermică) – cu autoanticorpi anti-triptofan hidroxilază. Formele izolate de EAI sunt diagnosticate prin prezența anticorpilor serici anti-enterocit și anti-celule caliciforme, deși aceștia nu sunt specifici și pot apărea și în alte boli (BC, HIV, BII).

Histopatologic, EAI prezintă: atrofie vilozitară constantă, apoptoză epitelială, infiltrat criptic cu neutrofile, absența limfocitelor intraepiteliale marcate (comparativ cu BC),

absența celulelor caliciforme sau Paneth în unele cazuri, posibile trăsături de colită sau enterită colagenică (39–42).

10.12 Enteropatii induse medicamentos

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) constituie o cauză frecventă de duodenită, cu posibilă extensie la nivelul ileonului distal și al colonului. Deși manifestările clinice ale duodenitei induse de AINS nu sunt, în general, sugestive pentru BC, modificările histologice pot mima această patologie. Leziunile duodenale asociate cu administrarea AINS includ infiltratul limfocitar intraepitelial și inflamația nespecifică a lamei proprii, caracterizată prin prezența neutrofilelor și a plasmocitelor. În mod obișnuit, atrofia vilozitară nu este prezentă. Alte modificări morfologice ale mucoasei, precum eroziunile, ulcerările și metaplazia foveolară, pot contribui suplimentar la tabloul histologic observat în contextul utilizării AINS (43).

Olmesartanul, un blocant al receptorilor pentru angiotensina II, a fost asociat cu enteropatie severă, descrisă inițial în 2012 și ulterior confirmată prin studii epidemiologice. Afectează predominant pacienți vârstnici, frecvent tratați pentru hipertensiune. Histologic, enteropatia indusă de olmesartan poate mima boala celiacă prin atrofie vilozitară, însă cu variabilitate a densității limfocitelor intraepiteliale. În unele cazuri, aspectul poate semăna cu enteropatia autoimună, prin pierderea celulelor Paneth și caliciforme și apoptoză criptică. Semne distinctive includ infiltrat mixt în lamina propria și îngroșarea benzii subepiteliale de collagen. Remisia clinică și histologică după întreruperea tratamentului susține diagnosticul (44,45).

Micofenolat mofetil, un imunosupresor utilizat în prevenirea rejecției post-transplant, poate induce o enteropatie (EMMF) cu aspect histologic asemănător bolii grefă-contra-gazdă. EMMF se caracterizează prin aplatizarea vilozităților, fără creșterea semnificativă a limfocitelor intraepiteliale. Un element diagnostic important este infiltratul eozinofilic (>15 eozinofile/10 câmpuri de mare putere). Alte modificări includ dezorganizarea criptelor, inflamație cronică în lamina propria, apoptoză criptică și dilatarea chistică a criptelor duodenale. Clinic, se manifestă prin diaree reversibilă la întreruperea tratamentului (46,47).

Ipilimumab, un anticorp monoclonal anti-CTLA-4 din clasa inhibitorilor punctelor de control imun (IPCI), este utilizat în tratamentul diverselor cancere metastatice. Prin

potențarea răspunsului imun, poate induce reacții adverse autoimune, inclusiv enteropatie imun-mediată. Aceasta se manifestă histologic prin atrofie vilozitară, creșterea limfocitelor intraepiteliale, apoptoză criptică și inflamație mixtă în lamina propria, aspecte care pot mima boala celiacă, enteropatia autoimună sau boala grefă-contra-gazdă.

Deși diareea indusă de IPCI reflectă cel mai frecvent afectarea colonului, intestinul subțire poate fi, de asemenea, implicat. La nivel colonic, modificările includ criptită, abcese criptice și ulcerații, iar uneori pot imita colita ulcerativă sau microscopică. Implicarea ileonului a fost raportată în până la 20% dintre cazuri.

Diagnosticul enteropatiei induse de IPCI se bazează pe corelarea modificărilor histologice cu istoricul imunoterapiei și localizarea simptomelor (48–50).

10.13 Suprapopularea bacteriană a intestinului subțire (SBIS)

SBIS se caracterizează prin creșterea excesivă și/sau modificarea compoziției florei bacteriene în tractul gastrointestinal superior. Diagnosticul de certitudine presupune izolarea a $\geq 10^5$ UFC/ml din lichid jejunal aspirat, însă testul respirator cu hidrogen reprezintă o alternativă non-invazivă. SBIS apare adesea secundar unor tulburări de motilitate, modificări anatomice postoperatorii sau boli cronice hepatice, renale ori pancreatice.

Histologic, modificările sunt nespecifice și variază de la mucoasă normală până la atrofie vilozitară sau infiltrat limfocitar intraepitelial crescut, putând mima boala celiacă incipientă (Marsh 1). Diferențierea necesită corelare clinică și serologică. SBIS răspunde, de regulă, la tratamentul antibiotic, cu ameliorarea simptomatologiei și a echilibrului microbiomului intestinal (51).

10.14 Boala inflamatorie intestinală

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală cronică, cu localizare posibilă la orice nivel al tractului digestiv, cel mai frecvent la nivelul ileonului terminal. Afectarea intestinului subțire proximal este rară ($\approx 5\%$). Inflamația transmurală caracteristică poate duce la complicații precum ulcere, stenoze, fistule și abcese.

Histologic, boala Crohn se manifestă prin criptite, abcese criptice, distorsiune arhitecturală și infiltrat inflamator mixt. Prezența granuloamelor non-cazeoase, deși relativ

rară (15–36%), este un marker specific util pentru diagnostic, mai ales în absența etiologiilor infecțioase.

Diagnosticul diferențial include boala celiacă, leziuni medicamentoase, boala ulceroasă și, mai ales, tuberculoza intestinală (TBI), care poate mima îndeaproape boala Crohn. Granuloamele cazeoase mari, prezența BAAR, testarea PCR și răspunsul la tratamentul antituberculos susțin diagnosticul de TBI. Corelarea clinică și histologică este esențială, mai ales în zonele endemice (52–54).

10.15 Gastroenterita eozinofilică idiopatică (GEEI)

GEEI este o afecțiune rară, diagnosticată prin excludere, definită prin infiltrat eozinofilic gastrointestinal în absența unor cauze secundare identificabile (infecții, boli inflamatorii, medicamente, neoplazii). Infiltratul poate afecta mucoasa, submucoasa sau seroasa, determinând manifestări clinice variabile: de la simptome obstructive și malabsorbție până la ascită în cazul implicării seroase.

Histologic, GEEI se caracterizează prin hiperplazie criptică, scurtarea vilozitară, creșterea limfocitelor intraepiteliale și infiltrat eozinofilic intens, incluzând eozinofile degranulate, intraepiteliale și abcese criptice eozinofilice. Aceste trăsături sunt esențiale pentru diferențierea GEEI de alte patologii gastrointestinale (55).

10.16 Boala grefă contra gazdă

BGCG gastrointestinală este o complicație cunoscută a transplantului de măduvă osoasă, rar întâlnită și după transplant de organ solid sau transfuzie. Se manifestă prin simptome variabile, de la greață și diaree până la hemoragii și enteropatie severă.

Histologic, BGCG evoluează progresiv de la apoptoza epitelială izolată până la pierderea extinsă a criptelor și denudarea mucoasei, cu un infiltrat inflamator minim. O trăsătură distinctivă este afectarea celulelor Paneth, al căror grad de pierdere se corelează cu severitatea bolii (56).

10.17 Concluzii

Extinderea spectrului enteropatiilor mediate imun a generat provocări diagnostice semnificative, în special din cauza suprapunerii manifestărilor clinice. În acest context, evaluarea histologică devine esențială, întrucât semnele clinice sunt frecvent nespecifice, iar trăsăturile histologice patognomonice pentru etiologiile medicamentoase sunt rare. Colaborarea interdisciplinară între gastroenterologi și anatomopatologi este, prin urmare, crucială.

Examinarea mucoasei duodenale nu doar contribuie la stabilirea diagnosticului, ci și la monitorizarea evoluției bolii, a răspunsului terapeutic și a eventualelor complicații. Prezentul studiu urmărește să evidențieze diferențele histopatologice subtile dintre diverse enteropatii mediate imun, în vederea îmbunătățirii acurateței diagnostice și a managementului clinic.

11. Impactul diagnosticului non-biopic asupra monitorizării copiilor cu boală celiacă (57)

11.2 Introducere: Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (ESPGHAN) permite diagnosticul bolii celiace fără biopsie în anumite condiții. Acest studiu a evaluat impactul algoritmului de diagnostic asupra evoluției pe termen lung a pacienților, comparând copiii diagnosticați pe baza serologiei cu cei diagnosticați prin biopsie intestinală.

11.3 Metode: Au fost analizate fișele medicale ale copiilor care au prezentat titruri de anticorpi anti-transglutaminază IgA de peste 10 ori limita superioară a normalului și care au fost consecutiv diagnosticați cu boala celiacă în perioada 2010-2014. Această perioadă a inclus modificarea criteriilor ESPGHAN din 2012, care au permis diagnosticul fără biopsie în anumite cazuri. Parametrii evaluați în grupul fără biopsie versus grupul cu biopsie au inclus: date clinice și de laborator (biochimie serică și autoanticorpi), aderența la dieta fără gluten, respectarea vizitelor de monitorizare la 1, 2 și 8-10 ani după diagnostic.

11.4 Rezultate: Parametrii clinici și de laborator (inclusiv biochimia serică și autoanticorpii) au indicat o vindecare mai lentă la cei 33 de copii diagnosticați pe baza serologiei, comparativ cu cei 30 diagnosticați prin biopsie. Aderența la vizitele de control a fost mai ridicată în grupul cu diagnostic bazat pe biopsie.

Caracteristicile pacienților la diagnostic

În total, 63 din cei 82 de copii nou diagnosticați cu boala celiacă au îndeplinit criteriile de includere. Dintre aceștia, 63,5% dintre pacienți au fost fete, fără diferențe semnificative între grupul diagnosticat pe baza serologiei ($n = 33$, vârsta mediană 3,3 ani, interval 1,1–14,5 ani) și grupul diagnosticat prin biopsie intestinală ($n = 30$, vârsta mediană 4,8 ani, interval 1,2–15,9 ani).

Toți pacienții incluși în studiu au avut titrurile serice de tTG-IgA $>10 \times \text{LSN}$, iar testele pentru EMA au fost pozitive, cu titruri similare în ambele grupuri. În grupul diagnosticat prin biopsie, 8 din 30 de copii (împreună cu părinții lor) au ales să efectueze biopsia, deși criteriile ESPGHAN le-ar fi permis omiterea acesteia. 39,7% dintre copiii nou diagnosticați au fost subponderali la diagnostic, însă nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește parametrii de creștere, vârsta sau distribuția pe sexe între cele două grupuri.

În grupul diagnosticat prin biopsie, s-a observat o tendință spre o prevalență mai mare a istoricului familial de BC și a afecțiunilor autoimune asociate. Majoritatea copiilor s-au prezentat cu unul sau mai multe simptome gastrointestinale, cel mai frecvent dureri abdominale și diaree. Toți pacienții cu constipație au fost în grupul diagnosticat pe baza serologiei. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește nivelurile de hemoglobină (Hb), volumul mediu eritocitar (MCV) și fierul seric. Nivelurile de fosfatază alcalină au fost semnificativ mai scăzute în grupul diagnosticat pe baza serologiei, comparativ cu grupul diagnosticat prin biopsie.

Inițial, anemia a fost prezentă în proporții similare în ambele grupuri (27,3% în grupul diagnosticat serologic vs. 26,7% în grupul diagnosticat prin biopsie). Durata mediană a simptomelor înainte de diagnostic a fost mai mare în grupul diagnosticat prin biopsie (mediană 9 luni, interval 0–84 luni) comparativ cu grupul diagnosticat pe baza serologiei (mediană 4 luni, interval 0–132 luni), însă fără diferență statistic semnificativă ($p = 0,370$). Această informație a fost disponibilă în fișele medicale pentru 88% dintre pacienți. Intervalul median între diagnostic și inițierea dietei fără gluten a fost ușor mai mare în grupul diagnosticat pe baza serologiei (2,3 luni) comparativ cu grupul diagnosticat prin biopsie (1,6 luni), fără diferență semnificativă statistic ($p = 0,568$).

Vizita de monitorizare de la 1 an după inițierea DFG

Doar 57,6% dintre copiii din grupul diagnosticat pe baza serologiei au revenit la controlul de 1 an după inițierea DFG, comparativ cu 73,3% dintre cei din grupul diagnosticat prin biopsie. Majoritatea pacienților care au participat constant la vizitele de urmărire au fost fete, crescute într-un mediu urban. Scorul Z al IMC s-a îmbunătățit în ambele grupuri, în grupul diagnosticat serologic de la o mediană inițială de -1,51 la -0,8 ($p = 0,071$), iar în grupul diagnosticat prin biopsie rezultatul a fost mai favorabil, de la o mediană de -1,5 la -0,2 ($p = 0,018$).

În primul an după diagnostic, majoritatea pacienților din ambele grupuri au raportat ameliorarea simptomelor gastrointestinale comparativ cu momentul inițial, acestea persistând însă la o treime dintre pacienți. Niciun pacient nu a mai prezentat un sindrom clinic evident de malabsorbție, iar simptomele diareice au fost rare.

Anemia a fost evaluată la 16 din 19 copii din grupul diagnosticat pe baza serologiei și la 14 din 22 de copii din grupul cu diagnostic confirmat prin biopsie. Nu s-a observat o

îmbunătățire semnificativă a nivelului hemoglobinei la pacienții din grupul diagnosticat pe baza serologiei după un an de DFG, comparativ cu nivelul inițial ($p = 0,661$). În schimb, în grupul cu diagnostic confirmat prin biopsie, nivelul hemoglobinei a fost mai ridicat după un an de DFG, comparativ cu nivelul inițial, cu o tendință spre semnificație statistică ($p = 0,055$). Nu a existat o diferență semnificativă statistic între nivelurile hemoglobinei dintre cele două grupuri. Totuși, nivelul de feritină a fost semnificativ mai scăzut în grupul diagnosticat pe baza serologiei. Fosfataza alcalină și enzima hepatică ALT au prezentat valori normale mai ridicate în grupul cu diagnostic confirmat prin biopsie după un an de DFG.

Titrurile tTG-IgA au scăzut față de valorile inițiale și au fost similare în ambele grupuri. Cu toate acestea, după un an de DFG, 73,7% dintre pacienții din grupul diagnosticat serologic și 76,2% dintre cei din grupul diagnosticat prin biopsie au rămas pozitivi pentru tTG-IgA. Titrurile EMA au scăzut clar comparativ cu valorile inițiale, însă pozitivitatea a fost încă prezentă la 53,9% dintre pacienții din grupul diagnosticat pe baza serologiei și la 40% dintre cei din grupul diagnosticat prin biopsie.

Ambele grupuri au raportat ocazionale abateri de la dieta fără gluten, 83% dintre pacienții din grupul diagnosticat serologic și 62% dintre cei cu diagnostic confirmat prin biopsie.

Vizita de monitorizare de la 2 ani de la inițierea DFG

După doi ani de DFG, 12 copii (36,3%) din grupul diagnosticat serologic și 19 copii (63,3%) din grupul diagnosticat prin biopsie s-au prezentat la vizita de control. Similar vizitei de un an, majoritatea copiilor care s-au prezentat la control erau fete care trăiau în mediul urban. IMC-ul a arătat o deteriorare în grupul diagnosticat serologic (scor Z median -1,35) comparativ cu îmbunătățirea observată la un an (-0,8). IMC median a fost din nou semnificativ mai mare în grupul diagnosticat prin biopsie (scor Z -0,2, $p = 0,023$), iar doar 5,3% dintre acești copii erau încă subponderali (IMC sub percentila 5 pentru vârstă și sex), comparativ cu 27,3% din grupul diagnosticat serologic. Acesta din urmă a prezentat simptome gastrointestinale mai frecvent decât grupul diagnosticat prin biopsie (58,3% vs. 26,7%). Aceste procente includ plângeri gastrointestinale generale, vărsături și probleme de flatulență. Totuși, niciunul dintre copii nu mai prezenta sindrom de malabsorbție evident sau diaree.

Anemia a fost evaluată la toți cei 12 copii din grupul diagnosticat serologic și la 12/19 din grupul diagnosticat prin biopsie. În ambele grupuri, 16,6% dintre copii continuau să aibă anemie la 2 ani de DFG. În grupul diagnosticat serologic, nivelurile hemoglobinei nu s-au îmbunătățit semnificativ față de valorile inițiale ($p = 0,791$), în timp ce în grupul diagnosticat prin biopsie s-a documentat o îmbunătățire semnificativă ($p = 0,025$). Nu s-au observat diferențe semnificative ale nivelurilor de feritină între grupuri, iar enzimele hepatice au fost normale în ambele grupuri.

Titrurile serice de tTG-IgA și EMA au scăzut pe parcursul DFG, fără a se observa diferențe semnificative între cele două grupuri de diagnostic. În mod remarcabil, după doi ani de DFG, atât tTG-IgA, cât și EMA au rămas adesea peste pragul de pozitivitate în ambele grupuri de diagnostic: tTG-IgA a fost pozitiv la 58,3% dintre pacienții din grupul diagnosticat serologic și la 50% dintre cei din grupul diagnosticat prin biopsie; EMA a fost pozitiv la 50% dintre pacienții din grupul serologic și la 28,6% dintre cei din grupul diagnosticat prin biopsie. Încălcări ocazionale ale dietei au fost din nou raportate în ambele grupuri, însă cu o frecvență mai redusă comparativ cu vizita de control anterioară (37% în grupul diagnosticat serologic și 18% în grupul diagnosticat prin biopsie).

Ultima vizită de monitorizare

În total, 24 de copii (72,7%) din grupul diagnosticat pe baza serologiei și 21 (70%) din grupul diagnosticat prin biopsie au participat la vizita de monitorizare, la un interval median de 8,7 și, respectiv, 10 ani după diagnostic. Diverse simptome au fost încă raportate în ambele grupuri. În grupul diagnosticat prin biopsie, diareea nu a mai fost raportată la doi ani de urmărire, însă pe termen lung, doi pacienți au prezentat din nou acest simptom.

Niciun copil nu mai avea anemie în niciunul dintre grupuri. Pe termen lung, nu s-au observat diferențe semnificative între parametrii biologici ai celor două grupuri. Titrurile serice de anticorpi tTG-IgA și EMA au scăzut semnificativ, însă 4 copii din grupul diagnosticat serologic și 8 copii din grupul diagnosticat prin biopsie, adică 27% în total, au rămas pozitivi pentru tTG-IgA.

Copiii din grupul diagnosticat prin biopsie au respectat semnificativ mai bine programul de urmărire pe termen lung, comparativ cu cei diagnosticați exclusiv pe baza serologiei. În grupul diagnosticat prin biopsie, 15 din 30 de copii (50%) nu au lipsit de la

nicio vizită de urmărire, având evaluări anuale până la vârsta de 17 ani, când de obicei începe transferul către sistemul de îngrijire medicală pentru adulți. Ceilalți șase copii au participat intermitent la vizitele de urmărire până la ultima lor evaluare. Vârsta medie la ultima evaluare de urmărire a fost de 15,4 ani în grupul diagnosticat prin biopsie. Dintre copiii diagnosticați pe baza serologiei, 10 din 33 (30%) au respectat toate vizitele anuale de urmărire, în timp ce restul au fost evaluați intermitent. Vârsta mediană a întregului grup la ultima vizită de urmărire a fost de 12,8 ani.

11.5 Concluzii: Studiul analizează impactul modificării strategiei de diagnostic al bolii celiace (BC) la copii, odată cu adoptarea diagnosticului bazat exclusiv pe serologie (fără biopsie) conform recomandărilor ESPGHAN din 2012 (9). Rezultatele arată că pacienții diagnosticați prin biopsie au prezentat o aderență mai bună la dieta fără gluten (DFG), o participare mai activă la vizitele de monitorizare și o evoluție clinică și nutrițională mai favorabilă comparativ cu cei diagnosticați serologic. Aceștia din urmă au avut mai frecvent simptome persistente, status nutrițional inferior și titruri serologice pozitive la 2 ani după inițierea DFG, sugerând o vindecare mucozală incompletă.

Serologia pozitivă persistentă (51,6% tTG-IgA și 37% EMA) după doi ani de DFG și autoevaluarea subiectivă a aderenței alimentare indică o nevoie clară pentru evaluări dietetice specializate și obiective, inclusiv determinarea peptidelor imunogenice de gluten. Limitările studiului includ natura sa retrospectivă, rata scăzută de prezentare la monitorizare și lipsa reevaluării histologice.

Concluziile subliniază necesitatea unor strategii de monitorizare îmbunătățite pentru copiii diagnosticați fără biopsie, precum și potențialul beneficiu al terapiilor adjuvante la DFG. Studiul susține importanța unei abordări individualizate în monitorizarea pe termen lung a bolii celiace pediatrice, cu accent pe educație, susținere nutrițională și utilizarea unor instrumente obiective de evaluare a aderenței. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a optimiza îngrijirea acestor pacienți și a evalua rolul terapiilor emergente.

12. Leziuni endoscopice de tract digestiv superior asociate pacienților diagnosticați cu boală celiacă (58)

12.2 Introducere: Ghidurile disponibile în prezent impun efectuarea unei endoscopii digestive superioare cu prelevare de biopsii pentru diagnosticul bolii celiace (BC) la adulți. Pe baza experienței din pediatrie, a existat un interes tot mai mare pentru posibilitatea diagnosticării bolii celiace la adulți doar pe baza serologiei. Scopul nostru a fost să analizăm leziunile asociate ale tractului digestiv superior la pacienții cu BC nou diagnosticați, pentru a determina dacă sunt detectate patologii semnificative în timpul endoscopiei inițiale, care ar putea influența managementul pacientului, independent de BC.

12.3 Metodologia cercetării: Am realizat o analiză retrospectivă a cazurilor de BC nou diagnosticate pe o perioadă de 7 ani (2014–2020). Datele demografice, clinice, de laborator, endoscopice și histopatologice au fost colectate din fișele pacienților. Diagnosticul a fost stabilit conform Ghidului ACG 2013 (20).

12.4 Rezultate: În total, 79 de pacienți au fost incluși în acest studiu, dintre care 75,9% (60/79) erau femei, cu o vârstă mediană de 39 ± 11 ani (interval: 19–83 ani). În ceea ce privește tabloul clinic, 57% dintre pacienți au avut o prezentare tipică, în timp ce formele atipice au fost prezente la 19%, iar 13,9% dintre cazuri au fost diagnosticate prin screening (fig. 12.4.1).

Aproape o treime (31,6%) dintre pacienții nou diagnosticați cu BC prezentau anemie. În total, 13 din 79 de pacienți (16,5%) aveau o boală autoimună asociată, dintre care: diabet zaharat de tip 1 – 3,8%, boală tiroidiană autoimună – 8,9%, sindrom Sjögren – 3,8%. De asemenea, 5,1% dintre pacienți aveau dermatită herpetiformă.

Toți pacienții au avut serologie specifică de BC pozitivă, dintre care 96,2% au fost tTG-Ig A pozitivi, iar 3,8% erau deficienți de IgA și pozitivi pentru tTG-Ig G. În total, 29 din 79 de pacienți au avut valori ale tTG de peste 10 ori limita superioară a normalului (LSN).

Evaluarea histopatologică a probelor de biopsie duodenală a evidențiat leziuni atrofice ale mucoasei (Marsh 3) la toți pacienții.

Pe lângă atrofia vilozitară, 42 din 79 de pacienți (53,16%) au prezentat modificări endoscopice asociate (cel puțin una), distribuite astfel:

- Esofagiene (esofagită peptică, candidoză esofagiană, mucoasă gastrică heterotopică esofagiană, esofag Barrett scurt) – 10 cazuri
- Gastrice (hernie hiatală, gastrită, ulcer gastric, leziune subepitelială) – 36 cazuri
- Duodenale (polip sesil diminutiv) – 1 caz
- Cinci pacienți au avut combinații de modificări endoscopice.

Majoritatea leziunilor gastrice au fost descoperiri endoscopice minore, precum hernii hiatale mici prin alunecare și gastrită cronică nespecifică, dar au fost identificate și 2 cazuri de ulcer peptic, 1 caz de gastrită metaplazică, 6 cazuri de gastrită atrofică, 1 leziune subepitelială. Doar un pacient a avut modificări duodenale neasociate BC, și anume un polip inflamator în bulb duodenal. La niciunul dintre pacienți nu au fost identificate malignități.

Având în vedere leziunile sincrone detectate în timpul endoscopiei, dacă **s-ar fi omis indicația pentru prelevarea biopsiilor duodenale**, examinarea ar fi condus la o **modificare a managementului clinic** (prescripții, investigații suplimentare, indicații pentru monitorizare) la **28 din cei 79 de pacienți (35,44%)**.

12.6 Concluzii: Diagnosticul bolii celiace la adulți se bazează pe criterii clinice, serologice și histopatologice, în contrast cu diagnosticul pediatric, care poate fi stabilit fără biopsie în anumite condiții serologice stricte. Deși ghiduri temporare, precum cele emise în 2020 de British Society of Gastroenterology în contextul pandemiei COVID-19, au introdus opțiuni fără biopsie pentru adulți, aplicabilitatea lor rămâne limitată, iar validarea extinsă este încă în curs (59).

Studiul nostru sugerează că o proporție semnificativă a pacienților ar putea fi diagnosticați serologic, dar lipsa confirmării histologice poate afecta percepția gravității bolii, aderența la dietă și acuratețea diagnosticului — în special în cazuri cu titru scăzut de anticorpi, forme seronegative sau enteropatie minimă. Mai mult, endoscopia oferă ocazia identificării patologieilor gastrointestinale concomitente clinic relevante (ex. infecții, leziuni atrofice, malignități), care pot influența conduita terapeutică.

Pe de altă parte, biopsierea presupune costuri suplimentare, necesită respectarea unor protocoale stricte (inclusiv prelevarea de multiple fragmente), iar variabilitatea inter-observator și calitatea probelor pot limita utilitatea sa. În acest context, strategia de diagnostic fără biopsie atrage un interes crescut, dar trebuie utilizată cu prudență, ținând cont de riscul de subdiagnostic, de contextul clinic și de necesitatea unei evaluări personalizate.

Deși diagnosticul fără biopsie în BC adultă este promițător, în special pentru pacienții cu titruri serologice înalte și fără comorbidități, menținerea endoscopiei și a evaluării histologice rămâne valoroasă pentru o parte semnificativă a pacienților, fiind esențială pentru diagnosticul diferențial, detectarea complicațiilor și ghidarea monitorizării pe termen lung.

Concluzii

Prezenta teză de doctorat a avut ca scop investigarea caracteristicilor histopatologice ale bolii celiace, cu accent pe diagnosticul diferențial al enteropatiilor imun-mediate și impactul strategiilor de diagnostic asupra monitorizării pacienților. Studiile au integrat date din analiza retrospectivă a pacienților cu boală celiacă, atât adulți, cât și copii, evaluând date clinice, biologice și histopatologice, pentru a identifica cele mai eficiente modalități de diagnostic și monitorizare.

1. Analiza descrierilor histopatologice în enteropatiile imun-mediate a evidențiat caracteristici comune între boala celiacă și alte enteropatii imune, precum enteropatia autoimună sau enteropatiile induse medicamentos. Aceste suprapuneri morfologice confirmă necesitatea unui diagnostic diferențial precis, combinând analiza histologică cu parametrii clinici și serologici.

2. Evaluarea impactului clinic al adoptării criteriilor serologice în diagnosticul bolii celiace la copii a demonstrat că pacienții diagnosticați non-biopic prezintă o rată mai mare de abateri de la dieta fără gluten, ceea ce poate influența negativ prognosticul pe termen lung. De asemenea, această abordare a generat incertitudini legate de complianță și de precizia monitorizării serologice, mai ales în absența unui punct de referință histologic inițial.

3. Compararea strategiilor de diagnostic serologic și histopatologic a indicat diferențe importante între grupurile de pacienți. Pacienții cu diagnostic confirmat prin biopsie au avut o recuperare nutrițională mai rapidă și o complianță superioară la dieta fără gluten, sugerând că eliminarea biopsiei în diagnosticul adult poate fi prematură, fără criterii suplimentare de selecție a pacienților eligibili pentru această metodă.

4. Investigarea leziunilor gastrointestinale asociate bolii celiace a subliniat importanța endoscopiei în diagnosticul pacienților adulți, deoarece mai mult de jumătate dintre aceștia au prezentat leziuni endoscopice asociate, iar în 35.4% dintre cazuri, aceste descoperiri au influențat managementul clinic. Astfel, rolul endoscopiei nu trebuie minimizat, chiar și în contextul tendinței internaționale de a adopta un diagnostic serologic.

Contribuții Personale

1. **Examinarea histopatologică detaliată a biopsiilor duodenale** a permis diferențierea precisă între boala celiacă și alte enteropatii imun-mediate, oferind un ghid practic pentru diagnostic diferențial.
2. **Evaluarea strategiei de diagnostic non-biopic** a evidențiat limitările acestora în rândul pacienților pediatrici, contribuind la fundamentarea unor recomandări mai nuanțate pentru aplicarea acestor metode.
3. **Corelarea între diagnosticul serologic și evoluția pacienților** a demonstrat că pacienții diagnosticați non-biopic pot avea dificultăți mai mari în menținerea unei diete stricte fără gluten, ceea ce afectează recuperarea nutrițională.
4. **Analiza endoscopică a pacienților adulți cu boală celiacă** a confirmat că un procent semnificativ prezintă leziuni gastrointestinale asociate la diagnostic, susținând rolul endoscopiei.
5. **Identificarea unor direcții de cercetare viitoare** în domeniul bolii celiace, inclusiv necesitatea unor biomarkeri mai preciși pentru detectarea transgresiilor de la dieta fără gluten sau biomarkeri care să se coreleze cu vindecarea histologică, precum și studierea microbiomului intestinal ca posibil factor de progresie a bolii.

Concluziile acestui studiu contribuie la înțelegerea aprofundată a bolii celiace și oferă o perspectivă clară asupra importanței menținerii biopsiei ca metodă de diagnostic standard la adulți, în ciuda tendințelor recente de eliminare a acesteia în favoarea testelor serologice. De asemenea, studiul atrage atenția asupra importanței implicării în monitorizarea acestor pacienți a personalului specializat în nutriție, psihologie, precum și colaborarea dintre clinicieni și anatomopatologi.

Bibliografie

1. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020 Apr;115(4):507–25.
2. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2419–26.
3. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52.
4. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol*. 2002 Sep;2(9):647–55.
5. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997 Jul;3(7):797–801.
6. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jan 1;118(1):59–76.
7. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Oct;11(10):1185–94.
8. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2007 Jul;5(7):838–43.
9. Donat E, Ramos JM, Sánchez-Valverde F, Moreno A, Martinez MJ, Leis R, et al. ESPGHAN 2012 Guidelines for Coeliac Disease Diagnosis: Validation Through a Retrospective Spanish Multicentric Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Feb;62(2):284–91.
10. Baggus EMR, Hadjivassiliou M, Cross S, Penny H, Urwin H, Watson S, et al. How to manage adult coeliac disease: perspective from the NHS England Rare Diseases Collaborative Network for Non-Responsive and Refractory Coeliac Disease. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(3):235–42.
11. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, Pukkala E, Collin P. Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: a population-based estimate. *Am J Gastroenterol*. 2014 Sep;109(9):1471–7.
12. **Enache, I.**; Nedelcu, I.-C.; Balaban, M.; Balaban, D.V.; Popp, A.; Jinga, M. Diagnostic Challenges in Enteropathies: A Histopathological Review. *Diagnostics* 2025, 15, 1511. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15121511>

13. du Pré MF, Samsom JN. Adaptive T-cell responses regulating oral tolerance to protein antigen. *Allergy*. 2011 Apr;66(4):478–90.
14. Al Somali Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja M, Sureda A, El Fakih R, Aljurf M. Enteropathy-Associated T cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021 Apr;16(2):140–7.
15. Dicke WK, Van De Kamer JH, Weijers HA. Celiac disease. *Adv Pediatr*. 1957;9:277–318.
16. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jun;105(6):1412–20.
17. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):583–613.
18. Mulder CJJ, Elli L, Lebwohl B, Makharia GK, Rostami K, Rubio-Tapia A, et al. Follow-Up of Celiac Disease in Adults: “When, What, Who, and Where.” *Nutrients*. 2023 Apr 24;15(9):2048.
19. Schieppatti A, Maimaris S, Raju SA, Green OL, Mantica G, Therrien A, et al. Persistent villous atrophy predicts development of complications and mortality in adult patients with coeliac disease: a multicentre longitudinal cohort study and development of a score to identify high-risk patients. *Gut*. 2023 Nov;72(11):2095–102.
20. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):656–76; quiz 677.
21. Daum S, Cellier C, Mulder CJJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Jun;19(3):413–24.
22. Vakiani E, Arguelles-Grande C, Mansukhani MM, Lewis SK, Rotterdam H, Green PH, et al. Collagenous sprue is not always associated with dismal outcomes: a clinicopathological study of 19 patients. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2010 Jan;23(1):12–26.
23. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):81–90.
24. Carbonnel F, Grollet-Bioul L, Brouet JC, Teilhac MF, Cosnes J, Angonin R, et al. Are complicated forms of celiac disease cryptic T-cell lymphomas? *Blood*. 1998 Nov 15;92(10):3879–86.
25. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*. 1998 Mar;114(3):471–81.

26. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet Lond Engl*. 2000 Jul 15;356(9225):203–8.
27. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):99–107; quiz 352–3.
28. van de Water JMW, Cillessen SAGM, Visser OJ, Verbeek WHM, Meijer CJLM, Mulder CJJ. Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Feb;24(1):43–56.
29. Ciccocioppo R, Croci GA, Biagi F, Vanoli A, Alvisi C, Cavenaghi G, et al. Intestinal T-cell lymphoma with enteropathy-associated T-cell lymphoma-like features arising in the setting of adult autoimmune enteropathy. *Hematol Oncol*. 2018 Apr;36(2):481–8.
30. Harris OD, Cooke WT, Thompson H, Waterhouse JA. Malignancy in adult coeliac disease and idiopathic steatorrhea. *Am J Med*. 1967 Jun;42(6):899–912.
31. Austad WI, Cornes JS, Gough KR, McCarthy CF, Read AE. Steatorrhea and malignant lymphoma. The relationship of malignant tumors of lymphoid tissue and celiac disease. *Am J Dig Dis*. 1967 May;12(5):475–90.
32. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
33. Delabie J, Holte H, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Savage KJ, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood*. 2011 Jul 7;118(1):148–55.
34. Maguire AA, Greenson JK, Lauwers GY, Ginsburg RE, Williams GT, Brown IS, et al. Collagenous sprue: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Oct;33(10):1440–9.
35. Brown IS, Bettington A, Bettington M, Rosty C. Tropical sprue: revisiting an underrecognized disease. *Am J Surg Pathol*. 2014 May;38(5):666–72.
36. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, Viallard JF, Lascaux AS, Cosnes J, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2262–75.
37. Woodward JM, Gkrania-Klotsas E, Cordero-Ng AY, Aravinthan A, Bando BN, Liu H, et al. The role of chronic norovirus infection in the enteropathy associated with common variable immunodeficiency. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):320–7.
38. Jørgensen SF, Reims HM, Frydenlund D, Holm K, Paulsen V, Michelsen AE, et al. A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Pathology in Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol*. 2016 Oct;111(10):1467–75.

39. Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012 Oct;14(5):380–5.
40. Montalto M, D’Onofrio F, Santoro L, Gallo A, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy in children and adults. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(9):1029–36.
41. Chida N, Kobayashi I, Takezaki S, Ueki M, Yamazaki Y, Garelli S, et al. Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2015 Jan;156(1):36–42.
42. Umetsu SE, Brown I, Langner C, Lauwers GY. Autoimmune enteropathies. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2018 Jan;472(1):55–66.
43. Frezza M, Gorji N, Melato M. The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with *Helicobacter pylori*, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol.* 2001 Jul;54(7):521–5.
44. Choi EYK, McKenna BJ. Olmesartan-Associated Enteropathy: A Review of Clinical and Histologic Findings. *Arch Pathol Lab Med.* 2015 Oct;139(10):1242–7.
45. Burbure N, Lebwohl B, Arguelles-Grande C, Green PHR, Bhagat G, Lagana S. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: a systematic review with emphasis on histopathology. *Hum Pathol.* 2016 Apr;50:127–34.
46. Parfitt JR, Jayakumar S, Driman DK. Mycophenolate mofetil-related gastrointestinal mucosal injury: variable injury patterns, including graft-versus-host disease-like changes. *Am J Surg Pathol.* 2008 Sep;32(9):1367–72.
47. Kamar N, Faure P, Dupuis E, Cointault O, Joseph-Hein K, Durand D, et al. Villous atrophy induced by mycophenolate mofetil in renal-transplant patients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2004 Sep;17(8):463–7.
48. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Apr;10(4):395–401.
49. Fazal MW, Spain L, Ibraheim H, Yousaf N, Gore M, Larkin J, et al. PTU-009 Upper gastrointestinal inflammation in patients with immune-checkpoint inhibitor induced diarrhoea. *Gut.* 2018 Jun 1;67(Suppl 1):A66–7.
50. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2691–7.
51. Lappinga PJ, Abraham SC, Murray JA, Vetter EA, Patel R, Wu TT. Small intestinal bacterial overgrowth: histopathologic features and clinical correlates in an underrecognized entity. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Feb;134(2):264–70.
52. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009 Jun;11(3):234–7.

53. Endo K, Kawakami Y, Yoshino Y, Kondo S, Fukushi D, Takasu A, et al. Detection Rates of Non-Cavitary Epithelioid Cell Granuloma by Gastrointestinal Biopsy in Patients with Treatment-Naïve Crohn's Disease. *Inflamm Intest Dis*. 2023 Dec;8(3):105–14.
54. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, Dattagupta S, Sharma R, Sahni P, et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 28;25(4):418–32.
55. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):11–28; quiz 29.
56. Levine JE, Huber E, Hammer STG, Harris AC, Greenson JK, Braun TM, et al. Low Paneth cell numbers at onset of gastrointestinal graft-versus-host disease identify patients at high risk for nonrelapse mortality. *Blood*. 2013 Aug 22;122(8):1505–9.
57. **Enache I**, Jinga M, Palaga A, Balaban DV, Galos F, Macovei DM, et al. Impact of ESPGHAN no-biopsy strategy on the outcome of celiac disease treatment in children. *Front Pediatr*. 2025;13:1546711.
58. **Enache I**, Balaban DV, Vasilescu F, Jurcut C, Ionita-Radu F, Popp A, et al. Upper Gastrointestinal Tract Associated Lesions in Patients with Newly Diagnosed Celiac Disease. *Gastroenterol Insights*. 2022 Feb 20;13(1):77–86.
59. Tashtoush LB, Bosanko NC, Broad SR, Chan YJ, Singhal N, Saji S, et al. Letter: the BSG COVID-19 interim coeliac disease guidance no-biopsy approach is safe in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Oct;54(8):1090–2.

Lista lucrărilor științifice publicate

1. **Enache, I.**; Balaban, D.V.; Vasilescu, F.; Jurcut, C.; Ionita-Radu, F.; Popp, A.; Matei, D.; Jinga, M. Upper Gastrointestinal Tract Associated Lesions in Patients with Newly Diagnosed Celiac Disease. *Gastroenterol. Insights* 2022, *13*, 77-86. <https://doi.org/10.3390/gastroent13010009> (Capitol 12, pag 72-86). FI 2.9/2022, Q3.
2. **Enache I**, Jinga M, Palaga A, Balaban DV, Galos F, Macovei DM, Popp A. Impact of ESPGHAN no-biopsy strategy on the outcome of celiac disease treatment in children. *Front Pediatr.* 2025 Mar 20;13:1546711. [doi: 10.3389/fped.2025.1546711](https://doi.org/10.3389/fped.2025.1546711). PMID: 40181998; PMCID: PMC11965348 (Capitol 11, pagina 57-71). FI 2.1/2025, Q2.
3. **Enache, I.**; Nedelcu, I.-C.; Balaban, M.; Balaban, D.V.; Popp, A.; Jinga, M. Diagnostic Challenges in Enteropathies: A Histopathological Review. *Diagnostics* 2025, *15*, 1511. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15121511> (Capitol 10, pagina 29-56). FI 3/2025, Q1