

USMF „Nicolae Testemițanu”

Depatramentul Pediatrie

Sindromul de malabsorbție la copii.

Curs studenți, teze.

Conferențiar universitar ,dr.med., Petru Martalog

Sindromul de malabsorbție

Sindromul de malabsorbție (SM) – este un complex de manifestări clinice digestive și extradigestive, datorat dereglării mecanismelor de digestie, absorbție și transportare ale principiilor alimentare.

Digestia și absorbția sunt un complex de mecanisme de transformare și transport ale principiilor alimentare către celulă. Ele se desfășoară succesiv. Rolul esențial în procesul de digestie – absorbție îi revine enterocitului.

DIGESTIA – procesul de transformare fizico – chimică a principiilor alimentare în produși asimilabili de către enterocit. Ea se realizează sub acțiunea sucului gastric, sucului și enzimelor intestinale și pancreatice, bilei (corespunde fazei intraluminală a digestiei)

ABSORBȚIA – asigură transportul principiilor alimentare degradate din lumen în enterocit și de aici în circulația sangvină v. porta sau limfatică. Transferul este activ, pasiv, prin difuziune, pinocitoză.

Fazele procesului de digestie – absorbție intestinală

- I.** Faza luminală(intraluminală, extraluminală) - este digestia alimentelor în lumenul intestinal sub acțiunea enzimelor pancreatice, acizilor biliari, enzimelor intestinale. Are loc degradarea alimentelor până la oligomeri (oligopeptide, oligozaharide etc. vezi tabela).
- II.** Faza membranară (parietală) – se petrece la nivelul marginii în perii a enterocitelor sub acțiunea enzimelor enterocitului. La acest nivel este o specificitate strictă (fiecare ingredient are enzimă specifică, mecanism de transport).
- III.** Faza intercelulară – se produce intracelular, este în parte o nouă degradare, dar și o resinteză (perioada neonatală).

Principalul efort al digestiei și absorbției este suportat de jejun. Dea lungul lui sunt asimilați hidrații de carbon și acidul folic, proteinele, vitaminele, lipidele. Circa 75 – 88% digestie și absorbție – la nivel de jejun. Ilionul este o rezervă funcțională, se observă vit B 12, acizii biliari. Duodenul este centrul neurohormonal al digestiei.

Clasificarea sindroamelor de malabsorbție

Clasificarea SM se poate face pe baza a numeroase criterii: aspectul scaunilor, segmentul afectat, funcția afectată etc.

Clasificarea fiziopatologică a sindromului de malabsorbție

Anomalii ale fazei intraluminală (digestie inadecvată)	Anomalii ale fazei intestinale (boli ale mucoasei; absorbția inadecvată)
I. Dizordini (cauze) pancraticice • Fibroza chistică • Sdr. Schwachman • Deficit izolat de lipază • Pancreatita cronică I. Scăderea acizilor biliari • Boli cronice hepatice (hepatita neonatală, ciroză) • Atrezia biliară • Colicestita cronică	I. Leziuni morfologice ale mucoasei • Infecții bacteriene, virale, micotice • Infestații intestinale • Intoleranța la proteinele laptelui de vacă • Boli inflamatorii cronice (Crohn, CUN) • Boala celiacă • Deficitul secundar de dizaharidaze • Enteropatia autoimună • Imunodeficiențe combinate, SIDA

II. Dizordini (cauze) intestinale • Contaminare bacteriană • Sindromul intestinului scurt • Hipo – și aclorhidria • Cauze anatomice cu stază intestinului subțire • Sdr. imunodeficiență • Malnutriția marasmul • Diareea intractabilă.	II. Cauze anatomice • Boala Hirschprung • Malrotații • Stenoza jejunului • Rezecții intestinale III. Defecte primare de absorbție • Deficitul de dizaharidaze • Malabsorbția acidului folic • Malabsorbția primară Mg, Cu • Malabsorbția glucozei • Abetalipoproteinemia • Acrodermatitis enteropatică • Deficitul de enterokinază
Defecte ale fazei de eliberare (transport) • Boala Whipple • Insuficiența cardiacă congestivă • Limfangiectazia intestinală • Limfomul Cauze diverse • Boli endocrine (diabet, hipoparatiroidism, Addison) • Insuficiența renală • Dezordini imune	
• Malabsorbția poate fi selectivă, limitată doar la anumite nutrienți (ex. malabsorbția de glucide, de lipide, de vit. B 12, de magneziu). • Malabsorbția globală, generalizată care cuprinde mai multe elemente nutritive (glucide, lipide, proteine, microelemente).	

Caracteristica generală a SM

Etapa anamnestică – clinică: vârsta de debut a bolii, evoluția simptomelor, caracterul și durata diareei, cronologia apariției semnelor clinice, legătura diaree – alimentație, factorii ereditari.

Semnele de prezentare ale SM sunt diareea cronică cu scaune modificate, alte tulburări digestive (meteorism, dureri, balonare, gurguie), falimentul creșterii staturoponderale, dereglări trofice, semne extradigestive.

- Diaree de la naștere cu scaune grăsoase, voluminoase, fetide asociată cu pneumopatii repetate - sugerează mucoviscidoza;
- Diaree apoasă severă de la naștere sau după un episod de diaree acută pledează pentru deficit de lactoză;
- Diareea cronică cu steatoree apărută după introducerea făinoaselor, asociată cu malnutriție severă, abdomen mărit în volum, pledează pentru celiachie;
- Diaree, vărsături, stagnare în greutate apărute în primele săptămâni la sugarul alimentat artificial sugerează IPLV;
- Diaree cronică, malnutriție, infecții repetate severe, neutropenia ridică problema unui deficit imunologic.

Semne și simptome de prezentare ale SM

Etapa anamnestică – clinică care va preciza vârsta de debut al maladiei, semnele clinice și evoluția lor, semnele clinice digestive și extradigestive; caracteristica și durata diareei, cronologia apariției semnelor clinice, legătura diaree – alimentație, factorii ereditari.

Simptom	Fiziopatologia
Diareea cronică	➤ Derigarea absorbției de apă și electroliti ➤ Secreția crescută de apă și electroliti ➤ Acizi biliari dihidroxilați neabsorbiți cu reducerea absorbției apei și electrolitelor ➤ Tranzit intestinal crescut.
Caracteristica scaunilor	➤ Polifecalie

(aspectul, culoarea, frecvența, volumul, mirosul, caracterul, prezența resturi patologice).	➤ Scaune steatoreice: polifecalie (voluminoase), fetide, grăsoase, lipicioase, alcaline, păstoase în maldigestie, celiachie ➤ Scaune apoase – lichide, miros acid, explozive, spumoase, eliminare frecvent în timpul alăptării – sugerează malabsorbția glucidelor ➤ Corelație diaree – alimetatie (IPLV, la zaharoză)
Flatulență, Meteorism Dureri abdominale Anorexie Bulemie Distonie abdominală	➤ Fermentația glucidelor nedigerate de flora bacteriană colonică ➤ Distensia intestinală. Colici intestinale ➤ Inflamația intestinală ➤ În malabsorbție ➤ În insuficiență pancreatică ➤ Hipomotilitate, dismicrobism, hipotonie, acumulare de gaze
Malnutriție generalizată, persistentă, rezistentă la tratament	➤ Maldigestie ➤ Malabsorbție generalizată ➤ Perderi de calorii ➤ Diaree cronică ➤ Anorexie, toleranță digestivă scăzută ➤ Carență de minerale, vitamine, imunitar
Dereglări trofice Paliditate, hiperkiretoză, glosită, stomatita	➤ Absorbție redusă și defecit de Fe, foliați, vit A, B12, zinc ect. ➤ Hipoproteinemie
Tetanie, parestezii	➤ Malabsorbție de calciu, magneziu ➤ Deficit de cobalamină
Dureri osoase	➤ Hipovitaminoză D, hipocalcemie, osteoporoză
Retard psihomotor, insuficiență endocrină, retard sexual	

Manifestări paraclinice în SM

Examinul coprologic macroscopic și microscopic

Proba de digestie relevă prezența fibrelor musculare nedigerate (cretoaree), amidon (aminoree), grăsimi (steatoree) trigliceride, grăsimi neutre din insuficiență pancreatică exocrină. Lipidele în scaun nu trebuie să depășească 4 -4,5g/24 ore.

Prezența de acizi grași, săpunuri, bilirubină, netransformată – malabsorbție intestinală.

Cantitate mare de celuloză, bilirubină, floră iodofilă abundentă – tranzit intestinal accelerat.

pH – ul acid – intoleranță la lactoză. Prezența sîngelui în scaun (în lipsa infecției, giardiei) – IPLV.

Prezența de mucus, leucocite, eritrocite – micturi de afectare preponderent colitică (mucus se produce numai colon, hematiile se distrug în intestinul subțire)

- Determinarea grăsimilor în masele fecale;
- Determinarea enzimelor pancreatice în suc duodenal;
- Determinarea tripsinei în masele fecale
- Testul D-xiloza pentru studiul absorbției intestinale;

Xiloza este o hidrocarbură care se absoarbe pasiv la nivelul jejunului. După absorbție se eluminează prin urină peste 20% din cantitatea administrată. Se administrează oral 0,5 g/kg. Eliminarea cu urina sub 15-20 % indică la lezarea mucoasei intestinale (celiachie).

- Testele de încărcare și provocare (cu lactoză, zaharoză, etc.);
- Biopsia intestinală;
- Determinări biochimice pentru carențele digestive cronice:
 - Anemie microcitară (carență de fier), macrocitară (carență de acid folic, B12);
 - Hipocalcemie, hipomagnemie;
 - Hipoproteinemie, hipoalbuminemie;
 - Hipolipidemie;
 - Reducerea factorilor de coagulare vit.K dependenți;
- Examine radiologice, microbiologice.

Boala celiacă (cifru K 90.0)

Boala celiacă (BC) (sinonime celiachia, enteropatia indusă de gluten, intoleranța la gluten, sprue tropical).

BC –este o afecțiune inflamator-imună a intestinului subțire, determinată de hipersensibilitate la gluten, la persoanele genetic predispuse, caracterizată clinic prin sindrom de malabsorbție globală, histologic atrofie vilozitară jejunală, evolutiv -remisie clinico-histologică după excluderea glutenului din alimentație și recădere histologică la reintroducerea acestuia.

Epidemiologie.

BC are o incidență variabilă, în funcție de zona geografică. Conform studiilor epidemiologice recente, prevalența maladiei este în medie 1:300 (între 1:100 și 1:500 în Europa și SUA).

Prevalența geografică a bolii celiace

Țara	Prevalența	Referențe
Finlanda	1:99	Malc, 2002
Suedia	1:77	Carlsson, 2001
N.Zelandă	1:90	
Norvegia	1:340	Hovdenac, 1999
Franța	1:388	Butron-RuaultM,2002
UK	1:122	Johnston, 1998
Spania	1:389	Riestra, 200
Italia	1:180	Catassi,Fabiani, 2002
SUA	1:133	Fasano, 2003
Russia	1:1000	
Saharawi	1:18	Catassi, 2001
Brazilia	1:50	

Etiopatogenie.

BC apare în rezultatul interacțiunii a trei factori obligatori: factori genetici (ereditari), factorul exogen (de mediu), factori imunologici.

Factorul exogen.

Este **glutenul** –proteină din grâu, orz, secară, ovăs, (grâu-gliadina, orz-ordelina, secară-secalina, ovăs-avenina). Fracția toxică a glutenului din grâu este gliadina. Sunt studiate 4 subfracții electroforetice ale gliadinei - alfa, beta, gama, omega. Gliadina are masa moleculară mare, conținut înalt de glutamină, prolină. Similare gliadinei sunt prolaminele din orz, secară, ovăs, denumite respectiv ordelina, secalina, avenina.

Factori ereditari.

Joacă un rol important, boala celiacă fiind diagnosticată la circa 10 % din rudele de gradul I al bolnavului; la gemenii monoziagoți în 60-70 % cazuri. Actualmente s-a stabilit asocierea BC cu anumite gene ale HLA -localizate pe cromosomul 6. S-a stabilit asocierea primară cu genele din clasa 2 HLA DQ2 (anterior circa 90% din BC se asocia cu clasa 1 HLA B8). În Europa circa 92-98% din copii cu BC au HLA DQ2. Mecanismul asocierii HLA cu BC se referă la capacitatea moleculelor DQ2 de a lega un fragment peptidic al gliadinei și a-l prezenta limfocitelor T.

Factori imunologici (teoria imunologică).

BC este o consecință a hipersensibilizării mucoasei intestinale la gluten (enteropatie mediată imun). Mecanismele imune sunt mediate atât celular, cât și umoral, cu răspuns imun exagerat al celulelor T și B față de gluten. Sensibilizarea la gluten induce o activare a limfocitelor T-gliadin specifice DQ din lamina proprie, cu declanșarea răspunsului imun patologic: hiperproducție Th-1, IL-2, IL-6, IFN-gamma, TNF; hiper celularitate locală și, în final, leziuni intestinale specifice.

Patogenie. Fiziopatologie

Teoria genetica.

Teoria imunologica

Teoria enzimatica.

Fiziopatologie.

Are loc o distrugere accelerata a enterocitelor sub acțiunea glutenului, mecanismelor imune. Compensator se produce o mitoză intensă dar insuficientă. Diminuarea suprafeței de absorbție intestinală cu sdr.de

malabsorbție generalizată duce la steatoree prin perturbarea transportului grasimilor, malabsorbția hidrocarbonatelor prin transport redus și insuficiența dizaharidazelor. Apare diareea cronică, malnutriția, deficit de microelemente, vitamine, stresul metabolic și deficitul imunitar.

Biopsie jejunală.

Leziuni caracteristice:

- Aplatizarea, turtirea suprafeței mucoasei cu microvili scurtați
- Criptele sunt alungite
- Infiltrat dens cu celule inflamatorii la nivelul laminei proprii
- Prezența limfocitelor intraepiteliale (LIE) în lamina proprie
- Atrofia vilozitară totală sau subtotală (aspect în platou)
- Hiperplazia criptelor intestinale
- Creșterea numărului de limfocite intraepiteliale (IEL)
- Creșterea populației celulare din lamina proprie (desen jurnal)

Manifestări clinice în BC

BC poate debuta la orice vârstă după introducerea glutenului în alimentație. Tabloul clinic diferă în funcție de vârsta debutului. Cel mai frecvent debut este între 8 luni -2 ani, la circa 4-8 săptămâni de la introducerea produselor de gluten (grâu, secară, orz). Semnele BC cuprind manifestări digestive, extradigestive, sindromul carențial.

Copil sub 2 ani	Copil peste 2 ani	adolescenți
Diareea cronică, steatoree Încetinirea creșterii, Abdomen mare, Membre subțiri Anorexie, vome, deficit psihomotor	Diaree sau constipație Anemie, anorexie, statură mică, distensie abdominală	Diaree, constipație, anemie, dureri osoase, osteoporoză, dispepsie, durere abdominală, oboseală, slăbiciuni, nanism, sterilitate

Afecțiuni asociate cu BC:

- Diabetul zaharat
- Tireotoxicoza
- Osteoporoză
- Epilepsia
- Deficit IgA
- Dereglări neurologice

Diagnosticul clinic prezumtiv al maladiei celiace presupune prezența a 3 semne clinice de bază sau a 2 semne clinice de bază și mai mult de 2 semne clinice suplimentare.

Semne clinice esențiale în boala celiacă sunt:

1. Scaun fetid, voluminos, deschis la culoare emis mai frecvent de 2 ori în zi.
2. Abdomen mărit.
3. Încetinirea sau falimentul creșterii (masă, talie).
4. Schimbarea poftei de mâncare (hipo- sau anorexie, bulimie).
5. Dureri abdominale.
6. Vome unice sau chiar zilnice.
7. Dureri osoase, carie dentară, fracturi osoase.
8. Iritabilitatea, agresivitate.
9. Somn neliniștit, insomnie, somnambulism, vorbire prin somn.
10. Dermatită atopică.
11. dermatită hipertrofică.

Drept semne clinice suplimentare în boala celiacă sunt considerate:

1. Stomatită recidivantă.
2. Edeme hipoproteice.
3. Prolaps rectal.

4. Constipații rebele.
5. Hiperkeratoză foliculară.
6. Prurit cutanat.
7. IRVA mai frecvent decât 3 ori în an.
8. Slăbiciuni musculare.
9. Convulsii musculare repetate.
10. Paretezii repetate.
11. Epistaxis frecvent, hemoragii uterine, juvenile, alte hemoragii.
12. Dereglări de menses.
13. „Orbul găinelor”.

Explorările diagnostice:

Examenul coprologic: resturi nedigerate, fibre musculare, amidon, grăsimi - acizi grași, saponine, celuloză, floră iodofilă.

Testul cu D-xiloză pozitiv.

Testele serologice:

Ac antiagliadinici (AGA) IgA și IgG cu nivele crescute.

Ac antiendomisiali (EMA) tip Ig A este un marker precoce al BC latente, apar când mucoasa este încă normală. Prezența titrului crescut EMA după dieta agliadinică confirmă persistența leziunilor mucoase. Normalizarea EMA este lentă, 6-12 luni.

Ac antireticulină (ARA) tip IgG și IgA cu nivele crescute.

Anticorpi tisulari transglutaminazici (AcTG) tip IgA și IgG au importanță similară EMA.

Testele serologice au sensibilitatea și specificitatea înaltă (cca 93-100%) când se cuplează AGA+EMA (sau AcTG, ARA), izolat mai puțin. Sunt utile pentru screening, diagnostic precoce, pentru follow-up-ul BC (non-invaziv).

Biopsia duodenală sau jejunală.

Este încă un test cheie în diagnosticul BC. Biopsia este un examen dificil, invaziv, costisitor, necesită o interpretare riguroasă histologică. Se face cu capsula Watson, fie prelevare endoscopică. Modificările de bază: atrofie vilozitară totală sau subtotală, criptele se adâncesc (hiperplazie), creșterea numărului de limfocite intraepiteliale (IEL), infiltrație limfocito-plasmocitară abundentă a lamina propria. Frecvent unica constatare a biopsiei este numărul majorat de IEL, dar în combinație cu testele serologice pozitive confirmă BC.

Diagnosticul pozitiv în BC.

Societatea Europeană de Gastroenterologie Pediatrică (ESPGHAN) a propus criteriile diagnostice pentru BC:

- Biopsia mucoasei intestinale cu atrofie vilozitară, cripte adânci, IEL, infiltrat limfoplasmocitar în corion în prezența glutenului
- Remisiune clinică la dietă strictă fără gluten cu reluarea curbei ponderale în câteva săptămâni, remisia histologică la 6-12 luni
- Testul de provocare (contra-proba, proba de reșută) prin reintroducerea glutenului (de obicei prin adăugarea făinei), se face în secții specializate, cu reapariția semnelor clinice specifice în câteva săptămâni; creșterea anticorpilor specifici și leziuni specifice ale mucoasei (biopsie) după 6 luni
- Testul de provocare este indicat pentru confirmarea diagnosticului de BC (important, dietă pe toată viața).

Diagnosticul diferențial:

- Fibroza chistică de pancreas
- Insuficiența dizaharidazelor
- Infestații parazitare- giardiaza (lambliaza)
- Anomalii intestinale
- Enterite infecțioase trenante

Tratamentul în BC

1.Regimul igienico-dietetic este unica condiție pentru întreruperea mecanismelor patogenetice de BC.

2.Excluderea absolută a glutenului din făina de grâu și a prolaminelor înrudite din secară, orz, (ovăs?) este unicul tratament eficient.

3.Regimul fără gluten (agliadinic) va trebui respectat cu strictețe toată viața, indiferent de forma, gravitatea bolii, vârsta pacientului.

4.Regimul fără gluten nu comportă nici un efect advers asupra creșterii și dezvoltării copilului, calității vieții, încadrării în societate etc.

Tratamentul de bază este regimul igienico-dietetic, care constă în excluderea totală a glutenului din alimentație, lucru aparent simplu. Complexitatea tratamentului constă în :

- respectarea categorică a regimului fără gluten toată viața
- recunoașterea și excluderea tuturor formelor de alimente ce conțin gluten
- asigurarea unei balanțe echilibrate în principii nutritive (proteine, lipide, glucide, calorii) pentru creștere și dezvoltare.

Opțiuni dietetice elaborate de societățile pentru cercetarea bolii celiace

Produse interzise	Produse permise
Cereale	
Făină de grâu și derivate; Făină de secară și derivate; Terci din griș, fulgi de ovăz, grâu, orz, și derivate lor; Produse din porumb care conțin extract de secară; Musle.	Făină și terci din porumb; Amidon de cartofi și porumb; Fulgi din porumb, bastonașe de porumb care nu conțin extract din malț; Făină de orez și derivate sale; Hrișcă; Soia și făina de soia; Miei și derivatele sale
Carne	
Tocătură din carne de magazin sau de la fabrică; Salam fiert, afumat, semiafumat; Cremvurști, cîrnăciori; Șuncă; Semifabricate din carne; Conserve din carne; Carnea de porc; Rinichi; Pateuri și galantine; Cîrnați fierți, uscați, cu usturoi; Salam; Servilat; Caltaboș alb sau negru.	Carne proaspătă naturală preparată sub diferite forme; Carne proaspătă în gel natural; Conserve naturale din carne Jambon alb; Bacon; Piept sărat afumat sau nu; Marinade; Pateu de găscă sau natural; Carne de cîrnăciori; Cîrnăciori de Strasburg, Marteau etc.; Limba de porc, de vită, Viscere.
Lipide	
Unt	Ulei vegetal de floarea-soarelui, porumb, maslin; Margarină vegetală; Grăsimi de oaie.
Pește și produse de mare	
Conserve de pește în sos de tomate; Moluște; Crustacee gătit; Grăsimi de pește și crustacee.	Pește proaspăt, înghețat, sărat sau afumat preparat sub diferite procedee culinare; Pește conservant natural în ulei, în vin alb; Icre.
Produse lactate și ouă	
Iaurt; Brânze glazurate; Maioneză; Lapte, lapte praf, smântână- datorită unei eventuale insuficiențe de lactoză în primele 6 luni după diagnostic.	Chefir, Frișcă, Biolactate; Brînză; Cașcaval; Albuș și gălbenuș de ou fierte tare.
Fructe legume	
Legume verzi preparate sau conservate; Supe în cutii sau pachete.	Toate fructele și legumele fără restricții în vid, cartofi preparați comercial, cartofi sote, cartofi în aburi, Legume uscate, proaspete, conservate sau naturale, făină din legume uscate; Soia și făină de soia; Dulceață și gem preparate de sinestătător; în perioada acută este de preferat evitarea produselor greu digerabile, ce provoacă flatulență- mazăre, fasole, varză-albă; Nuci, nucușoare, migdale uscate, în sorop, în conserve; Extracte, siropuri și esențe de fructe.
Băuturi	

Pentru copii mici sucurile din tetrapak, Cafea solubilă; Bere; Diverse assortimente.	Apă de robinet; Toate apele îmbutliate; Sirop, limonadă, apă gazată; Suc natural preparat în condiții de casă; Nectar sau suc din componenta cărora este exclusă secară; Cacao naturală; cafea naturală; Geleu; Compot; Ceai din fructe, ierburi.
Dulcuri	
Caramele cu umplătură; Ciocolate; Ciupa-ciups; Napolitane; Dulciuri orientale; Înghețată; Pateuri în jeleu sau în cutii pentru torte; Omletă norvegiană.	Zahăr din sfeclă, trestie, vanilat, jeleu, miere; Caramelă lichidă; Confitur pur din fructe, din zahăr; Cremă de castană pură; Pateu de fructe, amigdale; Bomboane și acadele neumplute; Șerbeturi; Creme glasate fără patiserie.
Condimente	
Condimente multicomponente care conțin secară și/sau făină de grâu; Ketchup; Pastă de roșii.	Se permite și chiar trăbuesc utilizate; Condimente vegetale, în special când copilul are poftă de mâncare scăzută.
Diverse	
	Ierburi fine; Arome pure fără melanj; Cuburi de buloin; Muștar; Drojdie chimică; Infuzii de ceai, cafea, cicoare, cafea liofilizată, melanj de cicoare-cafea.

Tratamentul medicamentos.

Tratamentul de substituție cu fermenți pancreatici - atenție la ambalaj să nu conțină gluten disimulat. Preparatul de elecție este Creon 10000, 25000.

Tratamentul dismicrobismului intestinal- Bifiform,Dufalac.

Tratamentul poluării bacteriene a intestinului: Enterofuril.

Tratamentul de substituție:

Fier, acid folic, calciu, vitamina A, D, K, E.

Tratamentul crizei celiace- reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică, aminoacizi în perfuzie.

Tratament cu prednizolon-în forme severe de BC.

Complicații: Criza celiacă, malnutriție severă, limfom intestinal, perforație sau stenoze intestinale, osteoporoză, convulsii.

Intoleranța la proteinele laptelui de vacă

Intoleranța la proteinele laptelui de vacă (IPLV) – este o hipersensibilitate de tip imuno-alergic la proteinele laptelui de vacă cu manifestări digestive, cutanate, respiratorii, care dispar la sistarea laptelui de vacă din alimentație.

IPLV este considerată o cauză importantă de diaree cronică a sugarului sub 6 luni. Incidența generală este 0,5-7 % la copii sub 2 ani.

Etiologie. Patogenie.

Factorul etiologic determinat este proteina din laptele de vacă (3,4g/100 ml), fracțiunile cu capacitate alergizantă mare fiind beta-lactoglobuline, cazeina, alfa-lactalbumina, serum-globulina. În mod normal, mucoasa intestinală nu este permeabilă pentru structuri proteice nedigerate. IPLV pote evolua după 3 tipuri de răspuns imunologic.

- Tipul I (imediat, anafilactic, reaginic) implică anticorpi tip Ig E fixați pe mastocite sensibilizate, este forma cea mai frecventă, apare imediat după ingestie.
- Tipul III (prin complexe imune). Prin formare de complexe imune din antigene alimentare și anticorpi IgM, IgG, reacția se petrece la nivelul mucoasei intestinale, activarea complementului, eliminare de mediatori ai inflamației. Semnele clinice apar la 6-8 ore după ingestie LV, durează săptămâni.
- Tipul IV (mediat celular, tip întârziat). Leziunile sunt mediate de limfocite T citotoxice, infiltrat limfocitar al mucoasei ce induce atrofie intestinală. Apar tardiv la 2-10 zile după ingestie, evoluție cronică.

Anatomie patologică:

Afectare duodeno-jejunală. La nivelul mucoasei intestinale: infiltrat cu limfocite, plasmocite, eozinofile, glandele hiperplazate. Histologic-atrofie parțială sau totală vilozitară, uneori applatizare vilozitară.

Manifestările clinice:

Debutul maladiei este în primele 6 luni de viață, cu vârste limitate între prima zi de viață și după 12 luni. Semne de apel, de alarmă: apariția tulburărilor digestive cu caracter postprandial la sugarul mic după introducerea LV, rar peste 1-2 luni;

- apariția semnelor clinice în deplină stare de sănătate;
- constatarea unei componente anafilactoide (paloare, tahicardie);
- reapariția diareei la reluarea alimentației cu LV.

Formele acute apar imediat după alimentație. Clinic evoluție tip gastroenterită.

Diareea apare în 90-100% cazuri, este precedată de colici abdominale, caracter postprandial. Scaunele pot fi apoase, lichide, numeroase, explozive, meteorism și deshidratare. Vărsăturile sunt prezente la circa 70-80% cazuri, pot fi unice sau repetate, frecvent preced diareea și corelarea lor cu ingestia LV este ușor de stabilit. De obicei vărsătura se asociază cu un scaun lichid omis în get, paloare care dispar la câteva ore și reapar la următoarea alimentație.

Manifestări extradigestive în IPLV:

- Frecvent sunt asociate manifestărilor digestive, rar sinestătător.
- Fenomene de șoc anafilactic: paloare, confuzie, hipotonie, cianoză periferică, șoc.
- Fenomene respiratorii: rinită alergică, bronșita obstructivă, wheezing, infiltrate pulmonare, otită.
- Fenomenele cutanate: edem al feței până la edem Quinche, prurit, dermatită, exemă.

Diagnosticul IPLV:

Anamneza.

Teste imunologice (nu sunt specifice, importanță minoră):

- Nivele brusc crescute de anticorpi anti-PLV (precipitine, hemaglutinine) cu titru peste 1:512 la circa 75% cazuri (Ig M, Ig G)
- nivele crescute de Ig E - la circa 25%
- Testul de transformare limfoblastică - cel mai valoros, pozitiv la 75% bolnavi, testul pozitiv la betalactoglobulină, cazeină, alfa lactalbumină
- Testele cutanate la antigenele alimentare pozitive.

Biopsia intestinală: atrofie vilozitară parțială, lamina propria edemată, infiltrată cu eozinofile, plasmocite, limfocite (test neconcludent și necesar!)

Testul de provocare.

Diagnosticul diferențial.

Necesită excluderea bolilor cu debut precoce cu diaree cronică, malabsorbție, malnutriție: intoleranța la dizaharide, celiachie. Enterocolitele acute, alergia alimentară.

Tratamentul.

Tratamentul de bază al IPLV este excluderea laptelui de vaci din alimentația sugarului. La copilul mic - laptele matern.

Produsele ideale -amestecurile adaptate în baza hidrolizatelor proteice: Progestemil, Alfare, Nutramigen, Nutrilon care nu prezintă risc de sensibilizare.

La copii cu IPLV nu se recomandă fermenți pancreatici din pancreas de bovine-pot accentua diareea.

Suplinirea de vitamine, microelemente (vit.D, Ca, Fe).

Evoluția. În formele acute excluderea LV are efect aproape imediat -cu dispariția semnelor clinice. Remisiunea clinică apare în 1-2 săptăm., reluarea creșterii ponderale în 2-4 săptăm., normalizarea creșterii - în câteva luni. Vindecarea histologică este lentă, revine la normal în 6-12 luni.

Tratamentul medicamentos.

Reintroducerea laptelui de vacă. Se recomandă după vârsta 18-24 luni, rar toleranța se obține după 4-6 ani. Reintroducerea LV se face treptat, de la 5-30ml/zi, de dorit în condiții de spital, riscul „șocului” neputând fi niciodată îndepărtat. Pronosticul este bun.

Intoleranța la dizaharide.

Intoleranța la lactoză

Deficit lactazic primar: poate fi congenital (alactazia sugarului)

- Intoleranță congenitală familială tip Durand;
- Hipolactazia cu debut tardiv (de tip adult).

Deficit lactazic secundar .

La fel deosebesc alactazie (lipsă totală) și hipolactazie parțială.

INTOLERANȚĂ CONGENITALĂ LA LACTOZĂ (ALACTAZIA SUGARULUI).

Deficit ereditar de lactoză, tip Holzel, transmitere autosomal-recesivă. Incidența este foarte rară.

Debutul poate fi chiar din primele mese cu lapte ale copilului. Vărsăturile sunt constante, apoi rapid urmate de diaree caracteristică: scaune frecvente, apoase, spumoase, explozive, însoțite de distensie abdominală, meteorism, stare de agitație. Ca consecință, apar pierderea în greutate, deshidratare pronunțată, toxicoză, instalarea unei malabsorbții. Dacă nu se sistează alimentația cu lapte, este posibil decesul. Invers, anularea alimentației cu lapte rapid duce la ameliorarea stării, creșterea în greutate, etc.

Altă formă – alactazia tip Durand – este o formă mai gravă. În afara lipsei lactazei, este crescută permeabilitatea mucoasei intestinale cu creșterea lactozei serice, efecte toxice ale lactozei asupra SNC și rinichilor. Mai frecvent se întâlnește la familii înrudite. Debut precoce, evoluție gravă cu deces frecvent. Sânge – lactozemie. Aminoacidurie. Caracter familial, autosomal-recesiv.

Deficitul secundar de lactază e considerat cea mai frecventă cauză de malabsorbție ala copii. Nou-născuții, îndeosebi prematurii, prezintă o intoleranță tranzitorie la lactoză, care se corectează cu vârsta. Tabloul clinic este în funcție de maladia de bază, vârsta, gradul de lezare a mucoasei intestinale, gradul de suprimare a secreției de lactază, cantitatea produselor lactate din alimentație. Debutul este treptat, semnele de bază sunt diareea apoasă, deshidratarea, malnutriția.

Diareea din intoleranța la dizaharide are caracter particular: diareea apare la alimentație sau imediat după alimentație. Scaune frecvente, apoase, spumoase, se emit exploziv, culoare galben deschisă, miros acru(pH acid), apare eritem fesier(aciditate). Diareea este însoțită de vome repetate, refuzul alimentației, meteorism, borborisme, flatulență, dureri abdominale(frecvent aceste semne precedă diareea). Diareea este abundentă și rebelă, poate duce la o deshidratare și toxicoză. Diareea este persistentă, chiar și o perioadă de timp după întreruperea lactozei.

Deficitul neonatal de lactază tranzitoriu apare precoce, caracteristic diareea apoasă, apare la 10-15 min. după alimentație, este precedată frecvent de meteorism, borborisme, copilul lasă sânul, este neliniștit, agitat, emite scaune apoase, explozive, acide, spumoase, după care se liniștește, reia alimentația. Statutul ponderal corespunde vârstei.

Diagnosticul:

1. Examenul coprologic. pH acid sub 6.0, osmolaritatea crescută peste 40 mEq/l, acizi grași, floră iodofilă.
2. Testul de toleranță la glucoză nu este schimbat.
3. Testul de toleranță la lactoză. – administrare orală a 1-2 g/kg de lactoză și apă cu aprecierea glicemiei și galactozemiei.
4. aprecierea H₂ în aerul expirat – o creștere după dejun de probă cu lactoză.
5. analiza histoenzimatică a bioptatului jejunal – nivelul lactozei redus sub 15 UI/g
6. teste de excludere

TRATAMENT

Este dietetic, cu excluderea sau reducerea din alimentație a preparatelor de lapte ce conțin lactoză. În formele congenitale confirmate, lactoza se exclude pe toată viața. În formele secundare se sistează preparatele din lapte pentru 7-10-15 luni. Alimentația sugarului se face cu preparate din lapte delactozate, sau hipolactozate.

În deficitul secundar de lactază, deficitul tranzitoriu sunt folosite preparatele hipolactozate, care se administrează doar pe o perioadă de timp până la refacerea enterocitelor. În aceste forme sunt permise brânzeturile fermentate și proaspete, iaurturile (sunt tolerate datorită bacteriilor fermentative), produse delactozate NESTLE: Alfare, Nan fără lactoză, Clinutren junior.

Reintroducerea produselor lactate se face fracționat sub supravegherea medicului.

Episoadele de deshidratare se tratează în funcție de severitatea pierderilor.

Este importantă suplinirea ratei de calciu, tratamentul simptomatic al anemiei, rahitismului, malnutriției. Evoluția bolii este favorabilă.

FIBROZA CHISTICA

FIBROZA CHISTICA (FC) – este o boala monogenica sistemica cu afectarea glandelor exocrine (respirator, digestiv, reproductiv) care produc o secreție vîscoasa, saraca in sodiu si apa, cu obturarea canalelor excretorii (pancreatice, bronsice etc.), evoluția grava si prognostic nefavorabil.

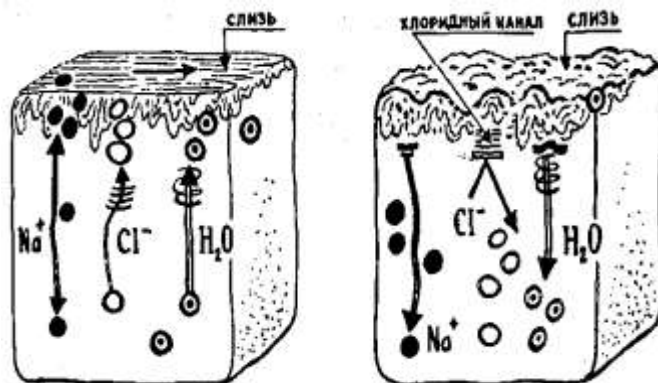
FC- este cea mai frecventa boala monogenica a rasei albe. Frecventa 1:3000 – 1:5000 nou-nascuți vii in Europa, America; 1:17000 rasa neagra; 1:19000 asiaticii.

Bazele genice ale bolii. Boala autosomal- recesiva. Gena patologica este localizata pe cromozomul 7 – 7q31(1989). Gena data FC codifica (regleaza) sinteza unei proteine specifice denumite conditional CFTR (MVTR)-reglator transmembrantar al fibrozei chistice (Cystic Fibrosis Transmembranare Regulator). CFTR- este o localizata in zona apicala a celulelor epiteliale secretoare de mucus (vezi desen). CFTR functioneaza atît ca un canal transmembrantar al ionilor de Cl, cit si regleaza transportul electrolitic (Cl, Na, H₂O) dintre aceste celule si lichidul interstitial. In mod fiziologic mișcarea apei in spațiu intra-intercelular e determinata de transportul activ al ionilor de Cl, Na si apa îl urmeaza pasiv. Excepție fac glandele sudoripare care au funcție de absorbție a Cl si nu de secreție! (test diagnostic)

Consecinte. Lipsa proteinei CFTR determina deficit de secreție activa a ionilor de Cl, incapacitatea celulelor de a secreta lichid (Na+H₂O), absorbția crescuta de apa (epiteliu respirator, intestinal). Secrețiile celulelor exocrine vor fi anormale, viscoase, lipicioase, deshidratate, greu de mobilizat (conținut scazut de Cl, Na, H₂O, bogat in Ca, proteine). Are loc stagnarea, acumularea de mucus și obstruarea canalelor excretorii pancreatice, bronhiilor mici, cailor biliare cu manifestari clinice corespunzatoare.

Organele care conțin in epiteliu lor glande secretoare de mucus: mucoasa traheobronhiala, pancreas, intestine, caile biliare intrahepatice, glandele sexuale (masculine), mai puțin mucoasa nazala, glandele lacrimale, salivare.

Glandele sudoripare produc secreții de volum normal dar bogate în Cl si Na (crize de deshidratare vara!).



MORFOPATOLOGIE.

Afectarea fundamentală este modificarea calitativa si cantitativa a secrețiilor mucoase (viscoase, aderente). Consecințele acestor modificari sunt: obliterarea canalelor excretore, dilatația chistica ale glandelor, distrofia glandulara, fibroza chistica ale glandelor mucoase.

MANIFESTARI CLINICE IN F.C.

Clasificația (este convenționala)

1. Forma pulmonara 15-20%
2. Forma intestinala 5%
3. Forma mixta 75-80%
4. Ileus meconial 10-12%
5. Alte forme 1-4%

Manifestari digestive sunt prezente la 80-90% din bolnavi: insuficiența pancreatică exocrină, ileus, sindrom de malabsorbție, afectari hepatobiliare.

Ileus meconial, prezent la circa 10-15%. Se datoreaza acumularii de meconiu viscos, cu conținut scazut de apa si bogat in proteine, obstrucția ileonului distal. Se manifesta prin lipsa meconiului in primele 24-28 ore, varsaturi cu bila, distensie si meteorism, deshidratare, rar perforație-peritonita. Radiologic: dilatarea

anselor intestinale, nivele hidroaerice în intestinul subțire, absența aerului în colon, la nivelul ocluziei-fenomenul "Sticla mată".

Manifestările sindromului de malabsorbție.

Diareea cronică: scaune steatoreice nedigerate, voluminoase –polifecalie, pastoase-aspect grasos, lucioase, fetide, aderente (lasa pete grase). Rar constipații cu scaunele voluminoase, fetide, lipicioase, cu multe grăsimi neutre. Se asociază malnutriția staturo-ponderală, abdomen marit în volum. Important – copilul are "sudoare sarată"! Poate fi prolaps rectal.

Manifestări hepatobiliare – sindromul de bilă groasă cu icter colestatic prelungit la nou-născut și la sugarul mic. La copil mare ciroza multilobulară.

Manifestările respiratorii în FC.

Manifestările respiratorii sunt prezente la circa 90% din bolnavi, debutează precoce, determină evoluția bolii. Manifestările pulmonare sunt consecința acumulării de mucus în bronhii, atelectazii, incapacitatea mucociliară de a elimina mucusul și germenii patogeni. Semnele de bază sunt tusea, dispneea, wheezingul, infecția recurentă, insuficiența respiratorie.

Aspectul fizic al toracelui caracteristic: forma globuloasă, stern proeminent, spată cifotică.

Alte manifestări în FC:

- Sterilitate masculină prin azoospermie-poate fi semn unic la bărbați;
- Crize de deshidratare prin pierderi de sodiu, apă, la călduri mari;
- Manifestări cardiace, endocrine (diabet zaharat), osteoarticulare etc.

Diagnosticul în FC:

1. Examenul coprologic: scaune cu aspect lutos, steatoreic, cantitate mare de grăsimi (peste 4,5-5g/zi), prezența fibrelor musculare nedigerate, grăsimi neutre în cantitate mare, pH alcalin (insuficiența pancreasului exocrin);
2. Dozarea tripsinei în masele fecale: scăderea sau lipsa ei;
3. Dozarea albuminelor în meconiu: >20 mg/g de meconiu- test screening neonatal;
4. Testul sudorii la concentrația de clor - testul-cheie, pozitiv la 99% cazuri. Valorile normale sunt de 40 mmol/l. Testul este pozitiv când concentrația de clor crește >60mmol/l. Sunt necesare 3 teste la intervale peste o zi.
5. Teste genetice (diagnosticul molecular): ADN-diagnostic, cel mai sensibil și specific. Se efectuează prin metoda PCR.
6. Alte investigații pentru funcția digestivă:
 - Determinarea enzimelor pancreatice în sucul duodenal;
 - Ecografia abdominală: schimbări în pancreas, steatoză hepatică;
 - Radiografie abdominală: bule de aer în ileus meconial.
7. Teste respiratorii:
 - Radiografie toracică pentru diagnosticul și evoluția manifestărilor pulmonare: îngroșări peribronșice difuze, atelectazii, emfizem pulmonar, bronșiectazii;
 - Spirografia arată tulburări respiratorii tip obstructiv și restrictiv;
 - Scintigrafia pulmonară arată schimbări vasculare difuze (fibroză pulmonară).
8. Modificări imunologice: hipogamaglobulinemia, nivele crescute de complexe imune.
9. Consult genetic;
10. Teste de excludere (celiachie, boli pulmonare etc.);
11. Diagnostic prenatal: determinarea activității fosfatazei alcaline, enzime lizosomale în lichidul și celulele amniotice din 18-20săpt.gest.; testul genetic ARN; ECHografie prenatală din 11-12săpt.gest.

Diagnosticul diferențial.

Alte cauze de insuficiență pancreatică exocrină:

Sindromul Schwachman-Diamond. Boală rară, dar se consideră a doua cauză după mucoviscidoză. Boala este autosomal-recisivă, afectează pancreasul exocrin, măduva osoasă, creșterea metafizară. Insuficiența pancreasului exocrin este datorată unei hipoplazii și lipomatoze pancreatice. Se manifestă de la naștere prin diaree cronică, steatoree, malabsorbție, malnutriție severă. Concentrația clorului în sudoare este normală. Se asociază cu neutropenie cronică sau ciclică (cauză de infecții severe recurente, frecvent cauză de deces precoce), displazie metafizară și nanism.

Pancreatita cronică -rară la copii. Steatoreea și malabsorbția apar la o extindere a leziunilor peste 80% din pancreasul acinar. Se confirmă prin ecografie abdominală, determinarea activității enzimaticice în suc duodenal.

Deficit izolat de lipază pancreatică. Boală autosomal-recisivă rară, deficitul de lipază determină malabsorbția lipidelor. Scaunele au aspect de „lichid uleios” chiar de la naștere, dar fără repercusiuni severe asupra creșterii. Diagnosticul-prin dozarea lipazei în suc duodenal.

Celiachia, deficitul de dizaharidaze - vezi tabelul.

Tratamentul în fibroza chistică

I.Terapia bolii pulmonare prin:

- Antibiotice pentru infecția respiratorie
- Drenajul și menținerea permeabilității căilor respiratorii prin inhalarea de aerosoli, mucolitice, fiziokinetoterapie
- Tratamentul antiinflamator

II.Terapia nutrițională:

- Regim igienico-dietetic
- Substituție cu enzime pancreatice
- Suplinirea cu vitamine, minerale

III.Tratamentul complicațiilor

Terapia nutrițională

Regimul igienico-dietetic: aport energetic sporit cu 20-50% conform vârstei. Dieta hiperproteică, hiperglucidică, normală pentru lipide. Pentru sugar: Alfare, Portagen, Pregestemil, Humana; Clinutren - junior pentru copiii de 1-3 ani. Regim hidric de 2-3 litri pe zi. Pentru perioada caldă a anului –supliment de sare până la 1-4 grame în zi.

Terapia de substituție cu enzime pancreatice

Este tratamentul estențial al insuficienței pancreatice, care ameliorează pronosticul, calitatea vieții, dieta cu un conținut normal de lipide. Actualmente sunt folosite capsule enterosolubile, care conțin pancreatină în microsfere rezistente la pH acid. Preparatele de bază: Creon, mezim-forte, pancitrat, pancreaza, prolipaza etc.

La un copil sub 1 an:

- La 120 ml amestec 1/3-1/4 capsulă Kreon (2.500-3.300 UN)
- Sau la 1 g lipide 400-800 UN lipază, max 10.000 UN lipază/kg/zi

La copilul peste un an:

- 1-2 capsule la mesle de bază și 1/2-1 capsulă la mesele auxiliare
- Doza nictimală sub 15.000-20.000 lipază/kg/zi sau 500-4000 UN lipază la 1g lipide pe zi

Recomandări:

Se utilizează doar fermenții sub formă de microsfere.

Fermenții se utilizează la fiecare masă ce conține lipide.

Microsferele se amestecă cu puține alimente (lapte matern) și se administrează înainte alimentației (mai rar cu toată porția)

De la 3-4 ani copilul înghite capsula la începutul sau la mijlocul mesei, preferabilă administrarea 1/2 doză la începutul și la mijlocul mesei.

Doza se mărește treptat pînă se obține controlul manifestărilor clinice, caracterul scaunelor, adaosul ponderal, normalizarea absorbției (după coprogramă).

Sugarul alimentat artificial se recomandă administrarea înainte și după masă.

Suplinirea cu vitamine și săruri minerale

Tratamentul antibacterian.

Este obiectivul terapeutic major. Are scop curativ și profilactic.

În St. aureus: oxacilina, cloxacilina, amoxiclav, unasin, vancomicina, cefalexina, aminoglicozide în formele rebele

În Haemophilus influenzae: amoxiclav, unasin, cefalosporine II-III, levomicetina, azitromicina.

În Pseudomonas aeruginosa: cefalosporine (ceftazidim, cefoperazon), aminoglicozide, fluorchinolone.

Administrarea prin aerosol a antibioticelor.

Agenți mucolitici.

N-acetilcisteina sub formă de inhalații-nebulizări și oral. Dozele:

- 0-2 ani câte 50 mg de 3 ori/zi,
- 2-6 ani câte 100 mg de 3-4 ori/zi,
- peste 6 ani câte 200 mg de 3-4 ori /zi

Inhalații salin-alkaline cu ser fiziologic. Alte mucolitice preferate: carbocisteina, mucosalvin, ambroxol, bromhexina.

Fizioterapie-kinetoterapia.

- Gimnastica respiratorie specială
- Drenajul postural (tapotare, vibrație)
- Klop-masajul
- Kineziterapia
- Inducerea tusei
- Inhalații și nebulizări

Tratamentul antiinflamator (vezi patogenia).

Tratamente antiinflamatorii contemporane:

- Antiproteaze -alfa 1-antitripsina, inhibă elastaza din spută
- Anticitochine, antiinterleuchine
- Preparatul Pulmozim -dezoxiribonucleaza umană recombinată în inhalații -neutralizează ADN-ul eliberat de celulele distruse în căile respiratorii, ameliorează funcția respiratorie (este costisitor)
- Inhalații cu amilorid (diuretic) -blochează reabsorbția excesivă de sodiu și deshidratarea secretelor
- Terapia genică -practicată din 1993 cu scopul de a introduce în celule secvențe de ADN cu CFTR normală (experiment)
- Transplantul de pulmoni sau cord-pulmoni în faza terminală.

Pronosticul este nefavorabil, durata de viață este de circa 35-40 ani. În perspectivă până la 50 ani. În RM durata de viață medie este de 10 ani, sunt unici până la 27 ani. Sunt importante psihoterapia, probleme medicosociale, crearea de centre specializate pentru bolnavi cu FC. Diagnosticul prenatal.