

afecțiuni, însă pentru aceasta inițial este necesar de un Registru Național ce-ar include toți pacienții diagnosticați, conform indicilor epidemiologici, ce ar dezvălui anumite aspecte etiopatogenitice importante în menținerea remisiunii acestor maladii.

Bibliografie

1. Burisch J, Cukovic-Cavka S, Kaimakliotis I, Shonová O, Mihi I, Magro F, Belousova E, Fernandez A, Almer S, Halfvarson J, Hart A, Munkholm P. Construction and validation of a web-based epidemiological database for inflammatory bowel diseases in Europe An EpiCom study. *J Crohns Colitis*. 2011 Aug;5(4):342-9. doi: 10.1016/j.crohns.2011.02.016. Epub 2011 Apr 2.
2. Colombel JF, Vernier-Massouille G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez JL. [Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases]. *Bull Acad Natl Med*. 2007 Jun;191(6):1105-18; discussion 1118-23.
3. Jacques Cosnes, Corinne Gower-Rousseau, Philippe Seksik, Antoine Cortot. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785–1794.
4. Lakatos L, Lakatos PL. Changes in the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil*. 2007 Feb 4;148(5):223-8.
5. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*. 2006 Oct 14;12(38):6102-8.
6. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL, Auvinen A. Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Aug;17(8):1778-83. doi: 10.1002/ibd.21550. Epub 2010 Nov 15.
7. Lofthus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–17.
8. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962–87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27:609–14.
9. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan RFA, et al. Incidence of Inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease(EC-IBD). *Gut*. 1996;39:690–7.

SINDROMUL SYLVER-RUSSELL SUB ASPECT DE MALABSORBȚIE INTESTINALĂ

Ion Mihi¹, Olga Tighineanu¹, Natalia Barbova¹, Diana Clichici²

¹Departamentul de gastroenterologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului,

²Departamentul Pediatrie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

The Sylver-Russel syndrome with underlying intestinal malabsorption

This article is a clinical case of a patient aged 3 years and 7 months, repeatedly examined and primarily diagnosed with Silver-Russell syndrome, with underlying secondary malabsorption of intestinal origin. The authors mention that in both pathological entities the staturo-ponderal retardation is primarily a clinical criterion and only combination of various developmental abnormalities (stigma) suggest the presence of genetic disease, which mandatorily requires a multidisciplinary clinical exam of gastroenterologist, genetics specialist,

endocrinologist, although the absence of clinical manifestations of classical triad: staturponderal retardation, relative macrocephaly and body asymmetry does not exclude the diagnosis of Silver-Russell syndrome. A major feature is the presence of staturponderal retardation during intrauterine development in case of Silver-Russell syndrome that differentiates the two pathologies from the very beginning; but at the same time, the staturponderal retardation in intestinal malabsorption is usually associated with other clinical manifestations - diarrhea, which is one of the classical symptoms of both congenital and acquired malabsorption.

Rezumat

Articolul dat reprezintă un caz clinic al unui pacient, în vîrstă de 3 ani și 7 luni, examinat repetat și diagnosticat primar cu sindromul Sylver-Russell, pe fondalul malabsorbției intestinale secundare. Autorii țin să menționeze, că în ambele entități patologice retardul staturponderal constituie criteriu clinic primordial, și doar asocierea diverselor anomalii de dezvoltare (stigme), sugerează prezența unei maladii genetice, ce necesită obligatoriu un examen clinic multidisciplinar, dintre gastroenterolog, genetic, endocrinolog, deși absența unei manifestări clinice din triada clasică: retard staturponderal, macrocefalie relativă și asimetrie corporală nu exclude diagnosticul de sindrom Sylver-Russell. O particularitate majoră este prezența retardului staturponderal din perioada de dezvoltare intrauterină, în cazul sindromului Sylver-Russell, ceea ce diferențiază cele două patologii din start, dar totodată în malabsorbția intestinală, retardul staturponderal, este asociat, de obicei, cu o altă manifestare clinică – diareea, care este unul din cele mai clasice manifestări ale malabsorbției atât congenitale, cât și dobîndite.

Introducere

Sindromul Sylver-Russell este o anomalie heterogenă atât genetic, cât și clinic manifestată, în special, prin retard staturponderal cu debut prenatal ce-i conferă similitudine diagnosticului de malabsorbție intestinală și doar asimetria corporală, în asociere cu diverse anomalii, ne poate sugera diagnosticul de sindrom Sylver-Russell, care a fost descris primar în 1953 și 1954 independent, dar aproape simultan de Sylver și Russell [1, 2].

Ponderea sindromului Sylver-Russell rămîne neelucidată [Eggermann T. et all., 2009], însă unele studii raportează o incidență de la 1/50 000 la 1/100 000 nou-născuți [Abu-Amero, et al., 2008], cu *sex ratio* egal și repartiție similară în toate grupurile etnice [Robert J, et all. 2009]. În etiopatogeneza sindromului Sylver-Russell sunt implicate gene amprentate de pe cromosomul 7 și 11p15 [Rossignol S, et all., 2008].

Manifestările clinice sunt polimorfe și atipice impunînd clinicianului o dilemă complicată în a diferenția malabsorbția intestinală, în special, în cazurile cînd caracteristicile faciale tipice ale sindromului și asimetria corporală sunt mai puțin remarcate [Wakeling EL., et all., 2010]. Gama largă de manifestări clinice includ retard ponderal (70-82%) și statural (57-65%), macrocefalie relativă (70-90%), asimetrie corporală (30-60%), dificultăți de alimentație (84-90%), transpirații exagerate (64-75%), reflux gastroesofagian (10-14%), anomalii congenitale (10-36%). Caracteristicile tipice includ față triunghilară (59-90%), formă iregulată a dinților (36-45%), micrognație (dezvoltare incompletă a maxilarului inferior), colțurile gurii orientate în jos (20-30%), anomalii ale urechii (36-75%). Alte particularități clinice sunt clinodactilia degetului V (45-75%), sindactilie (20-23%) [Wakeling EL., et all., 2010]. Însă, ținem să menționăm, că caracteristicile clinice, în special trăsăturile faciale, devin mai puțin evidente o dată cu înaintarea în vîrstă, favorizînd dificultăți în stabilirea diagnosticului de sindrom Sylver-Russell [4, 5, 10, 11, 12].

Deoarece, examinări paraclinice specifice nu există, cu excepția testelor genetice, pentru facilitarea diagnosticului precoce [Nechine et all., 2007; Bartholdi et all., 2009; Wakeling et all., 2010] au fost elaborate criterii clinice pentru precizarea sindromului, ce trebuie să includă 3 criterii majore sau 2 criterii majore și 2 minore. **Criterii majore:** retard staturponderal (≤ -2 DS),

asimetrie ce poate afecta trunchiul, fața și/sau membrele. **Criterii minore:** clinodactilia degetului V, fața triunghiulară, frunte proeminentă, pigmentarea pielii, anomalii genito-urinare (criptorhidie, hipospadie), retard psihomotor, hipoglicemie [3, 9].

Tratamentul cu hormoni de creștere, în sindromul Sylver-Russell este în doză de 0,24-0,48mg/kgc/săptămână, subcutanat [Toumba M, et al., 2010], însă eficiența tratamentului este în raport direct cu vârsta la care s-a inițiat terapia, astfel că copiii mai mici răspund mai bine la tratament [13].

Retardul staturoponderal din sindromul Sylver-Russell necesită a fi diferențiat de malabsorbția intestinală – un complex de manifestări digestive și extradigestive, cu dereglări de digestie, absorbție și transportare a nutrienților, inducând retardul staturoponderal, criteriu clinic esențial ambelor entități [6].

Malabsorbția intestinală poate fi *congenitală* sau *dobândită*, cu afectare *globală* sau *selectivă*: malabsorbția glucidelor, proteinelor, lipidelor, vitaminelor, microelementelor.

Manifestările clinice ale malabsorbției sunt, la fel, polimorfe și decurg cu: manifestări generale, digestive și extradigestive.

Manifestările generale însoțesc ca regulă simptomatologia digestivă și sunt exprimate prin neliniște, astenie, fatigabilitate, iar severitatea și gradul lor corelează cu gradul de malabsorbție.

Manifestările digestive își măresc importanța diagnostică, în asociere cu manifestările generale și extradigestive.

Diareea este unul din cele mai clasice semne ale malabsorbției. Numărul de scaune variază în funcție de mecanismul fiziopatologic. Diareea poate fi manifestată prin steatoree, creatoree, etc. De obicei numărul de scaune nu depășește 4-8 ori pe zi, însă poate ajunge și pînă la 10-15 scaune în 24 ore. După consistență scaunele sunt lichide (apoase), semilichide (păstoase) și nu conțin produse patologice (puroi, sînge). Mirosul scaunului este divers, de la miros acriu, ca cel din insuficiența de dizaharidaze, pînă la miros fetid precum este în boala celiacă, mucoviscidoză, etc. [7].

Retardul staturoponderal este un semn nespecific al maladiei, caracteristic mai multor entități patologice și doar asocierea lui cu alte manifestări clinice esențiale ne va permite precizarea diagnosticului corect.

Flatulența, borborismele și distensia abdominală reprezintă acuze frecvent întîlnite în malabsorbție. Cel mai des fiind acuzate de copiii cu intoleranță la dizaharide. Distensia abdominală, însă, se poate manifesta separat de borborisme precum în boala celiacă.

Anorexia sau hiporexia este un simptom constant la majoritatea pacienților.

Durerile abdominale pot fi acuzate, dar ele nu sunt o regulă. De cele mai deseori copiii le localizează paraumbilical sau panabdominal.

Caz clinic

Pacientul M., sex masculin, în vîrstă de 3 ani și 7 luni, se internează în secția gastroenterologie a IMSP IMȘIC, cu acuzele diaree, crampe abdominale, meteorism postprandial, retard staturoponderal, transpirații nocturne. Din *anamneza bolii*: debut neonatal, dar fără precizarea patologiei de bază. Din *anamneza vieții*: copilul este de la I sarcină, tratament staționar I trimestru cu iminență de avort. Naștere fiziologică, la termenul de 36 săptămîni, cu RDIU (retard de dezvoltare intrauterină) tip displastic, masa la naștere 1250 gr, talia 39 cm, perimetrul cranian 23 cm. Scorul Apgar de 6/8 puncte. După naștere copilul este externat la 1 lună cu greutatea de 1750 gr. Alimentație naturală 3 săptămîni, apoi cu formule lactate Alfare (adaos ponderal 300 gr/12 zile) și Nestogen (300gr/lunar). La a 7-a zi de viață, copilul prezenta febră 39,6°C, tuse, dispnee, a fost stabilit diagnosticul: bronhopneumonie bilaterală. La 3 luni copilul manifesta regurgitări însoțite de vome 4-5 ori zi și este internat cu diagnosticul de reflux gastroesofagian. Malnutriție de gr. I – II. La 5 luni este consultat de neurolog, ce stabilește diagnosticul: Dereglări de tonus muscular. Retard psihomotor și staturoponderal sever. Sindrom

miotonic. La 7 luni este consultat de endocrinolog, stabilind diagnosticul: Nanism primordial. Galactozemie. La 3 ani și 5 luni, acuză tuse frecventă, umedă, febră 38,8°C stabilindu-se diagnosticul de: Bronhopneumonie bilaterală, evoluție acută. La 3 ani și 6 luni, copilul face repetat febră pînă 39°C, tuse umedă chinuitoare, dispnee, slăbiciune generală, copilul se internează în clinica de pulmonologie a IMSP IMșiC, cu diagnosticul: Bronhopneumonie bilaterală, evoluție acută, însă luînd în considerație de către specialist retardul staturoponderal, copilul a fost consultat de medicul gastroenterolog, care a recomandat internarea programată în clinica de gastroenterologie pentru a preciza diagnosticul. La 3 ani și 7 luni se internează primar în clinica de gastroenterologie a IMSP IMșiC pentru investigații mai ample, consult multidisciplinar și stabilirea conduitei terapeutice. Adaosul ponderal pe parcursul primelor trei ani este de 5400 g (1 an), 6000 g (2 ani), 8000 g (3 ani și 7 luni). Fontanela anterioară s-a închis la 2 ani. Copilul a fost vaccinat cu vaccinurile HepB1, BCG1, ROR1. Anamneza eredocolaterală părinții sunt aparent sănătoși, tata are vîrsta de 28 de ani, mama 23 de ani. Neagă existența consanguinității. Anamneza alergologică: fără particularități.

Examenul obiectiv la internare relevă starea generală de gravitate medie, conștiința clară, atitudinea activă. Vocea pițigăiată; tipul constituțional – hipostenic; starea de nutriție: hipotrofie gradul III, retard staturoponderal și psihomotor.

Aspectul facial: față mică, palidă, triunghiulară; fruntea înaltă, lată; cearcăne sub ochi; maxilarul superior protruizat cu suprapunerea danturii, maxilarul inferior mic; coborîrea comisurii bucale (gura are formă de „U” întors); bărbia ascuțită, îngustă (fig. 1).



Figura 1. Aspectul facial al pacientului

Tegumentele palide, uscate, turgorul și elasticitatea scăzute, țesutul adipos subcutan absent. Perimetrul cranian în normă, dar disproporțional cu dimensiunile mici ale corpului. Asimetria corpului: extremitățile scurte, hipoplazia membrului superior și inferior stîng, hipoplazia degetului V al mîinii stîngi (fig. 2).

Sistemul osteomuscular: subdezvoltat, hipotonus muscular. Sistemul respirator: inspecție – cutia toracică asimetrică, participă activ în actul de respirație; percutor – submatitate bazal bilateral; auscultativ – respirație aspră atenuată bazal bilateral, raluri umede, buloase medii bazal bilateral, unice. Sistemul cardiovascular: șocul apexian – vizual și palpator se determină în sp. IV i/c. Cu 1 cm lateral de linia medioclaviculară stîngă; auscultativ – zgomotele cordului aritmice, accentuate; suflu sistolic la apex. Sistemul digestiv: deglutiția liberă, cavitatea bucală întredeschisă, limba umedă, saburală, abdomenul – balonat, moale la palpare, garguimente intestinale; scaunul păstos, nefermentat, gălbui, cu mucus și miros fetid. Sistemul nefrouinar: fără particularități. Sistemul endocrin: retard staturoponderal. Sistemul nervos: retard psihomotor.



Figura 2. Hipoplazia degetului V al mîinii stîngi

Investigațiile paraclinice au evidențiat:

Hemoleucograma: hemoglobina 132g/l; eritrocite $4,1 \times 10^{12}$; IC 0,99; leucocite $6,2 \times 10^9$; nesegmentate 4%; segmentate 44%; eozinofile 4%; limfocite 40%; monocite 6%; VSH 5mm/oră.

Testele biochimice: proteina generală 71 g/l; bilirubina totală 9,3 mmol/l, liberă 9,3 mmol/l; glucoza 4 mmol/l; ALT 0,23 mmol/l; AST 0,15 mmol/l; amilaza 45UI; FA 256 UI; Ca 2,27 mmol/l; P 1,88 mmol/l; Fe 14,0 mmol/l.

Sumarul urinei: galbenă, transparentă, acidă, proteina negativă, epiteliu plat 1-2 c/v, leucocite 2-4 c/v.

Examenul coprologic: galben, păstos, acizi grași moderat, celuloză moderat, mucus moderat.

Examen ecografic: fără patologie, corespunde particularităților de vîrstă.

Examenul endoscopic: Gastroduodenită eritematoasă.

Radiografia radiocarpală: radiologic vîrsta osoasă corespunde la 1 an și 6 luni (lipsa nucleului de osificare a epifizei distale a radiusului care apare la vîrsta de 1 an, prezența a două nuclee carpiene, apariția nucleelor de osificare a epifizelor distale a metacarprienelor, în normă, apare la 1 an și 6 luni). Concluzie: Dereglarea consecutivității apariției nucleelor de osificare. Retenția în dezvoltarea osoasă cu 1 an – 1 an și 6 luni.

Testele serologice pentru boala celiacă: anticorpii transglutaminazici IgA și IgG sunt negativi și IgA totală în limitele normei. *Teste sudorii:* 32 mMol/l (în limitele normei). *T3, T4, TSH:* în limitele normei.

Electrocardiograma: ritm sinusal regulat. AE – normală.

Examen ecocardiografic: cavitățile cordului nu sunt dilatate. Funcția de pompă a ventriculului stîng – norma.

Consultul multidisciplinar: *genetic* – Sindromul Sylver-Russel; *neurolog* – Retard fizic secundar; *endocrinolog* – Retard fizic secundar.

În baza datelor clinice și paraclinice a fost stabilit diagnosticul clinic: Sindromul Sylver-Russel. Malabsorbție intestinală secundară. Gastroduodenită, forma eritematoasă. Hipotrofie gr. III. Tratamentul inițiat a prevăzut recomandările Protocoalele Clinice Naționale.

Discuții

Diagnosticarea sindromului Sylver-Russel n-ar trebui să constituie o dilemă, luînd în considerație prezența manifestărilor clinice, chiar de la naștere și expresivitate fenotipică evidentă cu cît copilul este de vîrstă mai mică (cazul pacientului redat) și invers. Retardul staturoponderal caracteristic și malabsorbției intestinale, este prezent din perioada de dezvoltare intrauterină, ceea ce diferențiază cele două patologii din start, dar totodată în malabsorbția intestinală, retardul staturoponderal, este asociat, de obicei, cu o altă manifestare clinică – diareea, care este unul din cele mai clasice semne ale malabsorbției.

Concluzii

1. Prezența retardului staturoponderal, în asociere cu diverse anomalii de dezvoltare (stigme), sugerează prezența unei maladii genetice, ce necesită obligatoriu consultul geneticului.

2. Sindromul Sylver-Russel poate fi suspectat clinic în prezența triadei clinice: retard staturoponderal, macrocefalie relativă și asimetrie corporală, iar absența unei manifestări nu exclude diagnosticul.

3. Malabsorbția intestinală poate fi diagnosticată ca o patologie congenitală, însă mai frecvent secundar unei alte maladii, iar investigațiile ce-ar confirma diagnosticul sunt specifice patologiei de bază.

Bibliografie

1. Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB: Growth and symptoms in Silver-Russel syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J. Pediatr* 1995, 154:958-968.
2. Eggermann T, Wollmann HA, Kuner R, et al. Molecular studies in 37 Silver-Russell syndrome patients: frequency and etiology of uniparental disomy. *Hum Genet.* Sep 1997; 100(3-4):415-9.
3. Cross JH, Holden C, MacDonald A, et al. Clinical examination compared with anthropometry in evaluating nutritional status. *Arch Dis Child* 1995; 72:60-61.
4. Binder G, Begemann M, T. Kannenberg K: Silver-Russel syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol metab* 2011, 25:153-160.
5. Kastin DA, Buchman AL. Malnutrition and gastrointestinal disease. *Curr Opin Gastroenterol.* Mar 2002; 18(2):221-8
6. Schiller LR. Diarrhea and malabsorption in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* Sep 2009; 38(3):481-502
7. Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H, Méhes K, Hamel BC, Otten BJ, Hergersberg M, Werder E, Schoenle E, Schinzel A: Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet* 1995, 4:583-587.
8. Rizzo V, Traggiai C, Stanhope R: Growth hormone treatment does not alter lower limb asymmetry in children with Russell-Silver syndrome. *Horm Res* 2001, 56:114-116
9. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 1999; 36:837-842.
10. Ounap K, Reimand T, Magi ML, Bartsch O. Two sisters with Silver-Russell phenotype. *Am J Med Genet A.* 2004 ; 131:301-306
11. Lahiri A, Lester R. Hand anomalies in Russell Silver syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* Apr 2009; 62(4):462-5.

PROBLEMELE ACTUALE ÎN DIAGNOSTICUL BOLII CELIACE LA COPII

Ion Mihu, Diana Clichici

Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Current problems in the diagnosis of celiac disease in children

Celiac disease is a current dilemma of modern gastroenterology because it remains underdiagnosed in many countries. Gaps of late diagnosis are based on the variety of atypical manifestations of celiac disease in recent years, evolving from characteristic symptomatology to