

Interhospital conference

พญ.อมรพรรณ แก่นสาร
สถาบันกุมารเวชศาสตร์ รพ.สมิติเวช สุขุมวิท

เด็กชายชาวต่างชาติ อายุ 8 ปี 10 เดือน อาศัยอยู่ในประเทศไทย

CC: ถ่ายอุจจาระเหลวเป็นๆหายๆมา 3 ปี

PI: 3 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ขณะอยู่ที่ประเทศศรีลังกา ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระเหลวเป็นน้ำ เป็นๆหายๆ บางครั้งมีมูกแต่ไม่มีเลือดปน ถ่าย 1-2 ครั้ง/วัน บางครั้งมีอาการทุกสัปดาห์ เคยตรวจอุจจาระพบเชื้อ *Entameba histolytica* แต่กินยารักษาอาการก็ไม่ดีขึ้น ไม่ปวดท้อง ไม่อาเจียน ไม่มีเบื่ออาหารหรือน้ำหนักลด
2 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ขณะอยู่ในประเทศไทย ถ่ายอุจจาระเหลวเป็นน้ำ มีมูกบางครั้ง 3-4 ครั้ง/วัน มีถ่ายเลือดบางครั้ง อาการเป็นๆจืดจาง ช่วงหลังเป็นเกือบทุกวัน ไม่เคยถ่ายเป็นเนื้อปกติเลย จนถึงก่อนมาโรงพยาบาล ไม่ได้สังเกตว่าการถ่ายอุจจาระเหลวสัมพันธ์กับอาหารที่กินหรือไม่

PH: มีโรคประจำตัวคือ ADHD กินยา Ritalin

2 ปีก่อนมาโรงพยาบาล มี prolapsed rectum ผ่าตัดที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง หลังผ่าตัด ยังมี prolapsed rectum บ้างแต่ไม่บ่อยเท่าก่อนผ่าตัด

1 ปีก่อนมี Rt ankle fracture และเมื่อ 1 สัปดาห์ก่อน มี Lt ankle fracture (tip of lateral malleolus)

FH: เป็นบุตรคนแรก มีน้อง 1 คน ปฏิเสธโรคติดต่อ ภูมิแพ้ โรคทางเดินอาหาร หรือโรคอื่นๆในครอบครัว

PE: A Dutch boy, active, BW 27 kg (P50), height 133 cm (P60)

BT 36.5°C, PR 86/min, RR 24/min, BP 107/58 mmHg

HEENT: no pallor, no icteric sclerae

Heart: normal S1&S2, no murmur

Lungs: clear

Abdomen: soft, no distension, active bowel sound, no tenderness, no hepatosplenomegaly

Extremities: no rashes

Back : normal

No neurological deficit

Anus: no anal fissure, no prolapsed rectum

PR: soft stool, no fecal impaction, normal sphincter tone, no tenesmus, positive anal reflex

Initial investigations:

- CBC : Hb 13.8 g/dL, Hct 41.3%, WBC 7,620 (PMN 55, L 37, M 6, E 2%), platelets 294,000/cu mm
- UA: normal
- Stool exam: yellow, soft with mucous, WBC: moderate, RBC: few; no parasite, protozoa and fungus
- Fecal occult blood: negative
- Serum electrolytes: Na 138, K 4.4, Cl 106, CO₂ 20.8 mmol/L
- Total protein 6.87, albumin 4.3 g/dL, ALP 196, AST 22, ALT 15 U/L
- Blood sugar 89, Ca 10.2, phosphate 5.1 mg/dL

Problems

- Chronic diarrhea
- ADHD
- Past history of prolapsed rectum & fracture of both ankles

Differential diagnoses

- Infectious diarrhea (parasite, bacteria, virus, TB)
- Malabsorption syndrome
- Inflammatory bowel disease
- Food allergic enteropathy, celiac disease
- Irritable bowel syndrome with diarrhea
- Lactose intolerance?
- Cystic fibrosis?

Further investigations:

- ESR: 4 mm/h, CRP 0.23 mg/L
- Stool fat : negative, stool for *Clostridium difficile* toxin A & B : negative
- Stool concentration technique : no parasite or protozoa
- Stool culture : no enteropathogenic bacteria
- Serum IgE 6.13 mg/L
- Specific IgE for cow milk, egg white, egg yolk, wheat, soya bean, peanut, seafood → all negative
- T3 123 (92-219), FT4 1.51 ng/dL (0.9-1.67), TSH 1.41 mIU/mL (0.66-4.14)
- Anti-gliadin IgA 2 RU/mL (0-25), anti-gliadin IgG 6 RU/mL(0-25)
- **Anti-tissue transglutaminase IgA (anti-tG2) 89 RU/mL (0-25)**
- Anti-tissue transglutaminase IgG 0 RU/mL (0-25)
- **Endomysial antibodies (EMA) 89 RU/mL**
- Bone mineral density (L1-4 spine) : BMD 0.529 (g/cm²), Z-score -4 → osteoporosis

เนื่องจากผู้ป่วยมี anti-tG2 และ EMA สูงกว่าปกติแต่ยังไม่เกิน 10 เท่าจึงทำ gastroduodenoscopy with biopsies และผู้ป่วยมี moderate WBC in stool จึงได้ทำ colonoscopy ร่วมด้วย

Endoscopic results:

- Gastroduodenoscopy and colonoscopy: normal findings
- Duodenal gastric juice aspiration: no *Giardia lamblia*

Pathologic results:

- Gastric biopsies: mild chronic antral gastritis, no *H. pylori*
- Small bowel biopsies: mild chronic and acute duodenitis, slightly increased intraepithelial lymphocytes and eosinophilic infiltration; non-striking villous atrophy
- Terminal ileum biopsies: mild nonspecific ileitis
- Colonic biopsies: mild nonspecific colitis

Differential diagnosis from pathologic results: autoimmune enteropathy, prolonged post-enteritis syndrome, allergic enteropathy, partial-treated gluten sensitive enteropathy

เนื่องจาก pathologic result ยังไม่เข้ากับเกณฑ์ในการวินิจฉัย celiac disease ทางพยาธิสภาพ ซึ่งจะถือว่าเข้าได้กับ celiac disease (CD) เมื่อ pathologic result เป็น Marsh type 2 ขึ้นไป ผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับ March type 1

Marsh classification

- Type 1: normal villous architecture, increased intraepithelial lymphocytes (nonspecific for CD, other infection, inflammation, drug injury)
- Type 2: increased intraepithelial lymphocytes, crypt hypertrophy
- Type 3: mucosal villous atrophy with crypt hyperplasia (CD)
- Type 4: “hypoplastic” or completely atrophic (severe CD)

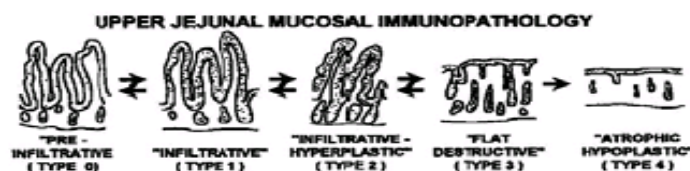


Figure 1: Original Marsh description of histology spectrum in celiac disease Source: Marsh MN³

จาก European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of Coeliac Disease 2012 (Pediatr Gastroenterol Nutr 2012 Jan; 54(1):136-160) ถ้าพยาธิสภาพเป็น March 0-1 จะเป็น unclear case ให้นึกถึง 1) False positive serology 2) False negative biopsies 3) Potential celiac disease แนะนำให้ส่งตรวจ HLA DQ8/DQ2 แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ส่งตรวจเนื่องจากผู้ปกครองไม่ยอมให้เจาะเลือดผู้ป่วยซ้ำ และการส่ง HLA มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง หลังจากให้ผู้ป่วยทดลอง gluten-free diet เป็นเวลา 2 สัปดาห์ อาการถ่ายอุจจาระผิดปกติหายไป เมื่อให้ทดลองกินซ้ำ ผู้ป่วยก็มีอาการกลับมาอีก จึงสรุปการวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้ว่าเป็น

“Potential celiac disease”

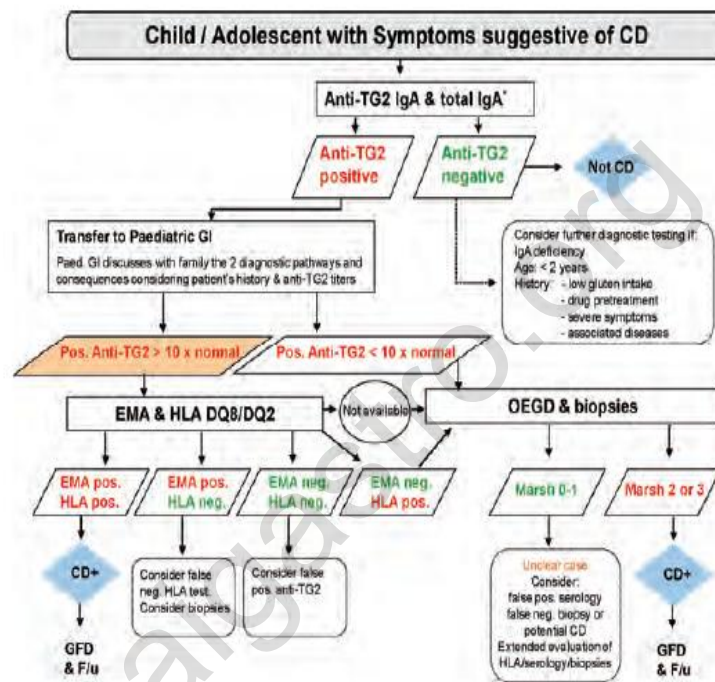


FIGURE 1. Symptomatic patient. CD= coeliac disease; EMA= endomysial antibodies; F/u= follow-up; GFD= gluten-free diet; GI= gastroenterologist; HLA= human leukocyte antigen; IgA= immunoglobulin A; IgG= immunoglobulin G; OEGD= oesophagogastroduodenoscopy; TG2= transglutaminase type 2.

ประเภทของ celiac disease:

- 1) **Classical:** อาการและพยาธิสภาพจากชั้นเนื้อเข้าได้กับโรค อาการและพยาธิสภาพหายหลังจาก gluten-free diet ทั้งนี้ความรุนแรงของ villous atrophy ไม่จำเป็นต้องสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการ
- 2) **Atypical:** มีอาการทาง extra-intestinal symptoms มากกว่า intestinal symptoms
- 3) **Latent:** ผู้ป่วยที่เป็น celiac disease แต่มี normal mucosa โดยไม่มีอาการหรือมีเพียงเล็กน้อย อย่างน้อย 1 ครั้ง ในขณะที่กิน normal gluten-containing diet แบ่งเป็น 2 ชนิด
 - เคยเป็น celiac disease อาการดีขึ้นหลังกิน gluten-free diet และกลับมากิน normal diet ก็ยังไม่มีอาการ
 - เคยทำการตรวจทางพยาธิสภาพขณะที่กิน normal diet ผลปกติ ต่อมาเป็น celiac disease ภายหลัง
- 3) **Potential:** ผลการตรวจทางพยาธิสภาพไม่เข้ากับ celiac disease แต่ผลการตรวจทาง immunology สำหรับโรคนี้ผิดปกติ หลังจากผู้ป่วยกิน gluten-free diet อาการดีขึ้น และกลับมามีอาการซ้ำหลัง re-challenge

Celiac disease (CD)

Celiac disease หรือ gluten-sensitive enteropathy, non-tropical sprue คือ immune-mediated enteropathy สาเหตุจากมี permanent sensitivity ต่อ gluten in genetically susceptible individuals โดยมี triggering proteins คือ wheat, barley, rye, oat บางชนิด เพราะปัจจุบันมี gluten-free oat

ความชุก caucasians: 1:80 to 1:300, children (3 to 13 per 1000 children) , female : male = 2:1
ยังไม่มีการศึกษา prevalence ในประเทศไทย

Pathogenesis: 1) Genetic factor: HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8
2) Autoimmunity: association with type 1 DM, autoimmune thyroiditis, other auto-antibodies
3) Infant feeding practices: breastfeeding, reduced CD by gradually introducing gluten

อาการทางระบบทางเดินอาหาร ของ celiac disease ได้แก่

- Diarrhea with failure to thrive, abdominal pain, vomiting, constipation, abdominal distension

อาการนอกระบบทางเดินอาหาร ของ celiac disease ได้แก่

- Strong to moderate evidence: dermatitis herpetiformis, dental enamel hypoplasia of permanent teeth, osteopenia and osteoporosis, short stature, delayed puberty, iron deficient anemia unresponsive to treatment with oral iron
- Less strong evidence: hepatitis (elevated liver enzymes), arthritis, epilepsy with occipital calcifications

โรคหรือภาวะที่เพิ่มความชุกของ celiac disease ได้แก่

- Type 1 diabetes, autoimmune thyroiditis, Down syndrome, Turner syndrome, Williams syndrome, selective IgA deficiency, first degree relatives of celiac patients

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- autoantibodies against TG2 IgA, endomysial antibodies (EMA) IgA, and antibodies against deamidated forms of gliadin peptides (DGP) (สำหรับDGP แนะนำให้ส่งในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 2 ปี)
- ถ้าผู้ป่วยมี IgA deficiency ควรส่งตรวจ autoantibodies against TG2 IgG, endomysial antibodies (EMA) IgG
- HLA testing for HLA-DQ2 และ HLA-DQ8
- Histology of duodenal biopsies

ค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV in celiac specific antibodies

	Anti-gliadin			Anti-tTG			Anti-endomysium		
	IgA	IgG	IgA+G	IgA	IgG	IgA+G	IgA	IgG	IgA+G
Sensitivity	55	87	87	87	46	96	70	23	77
Specificity	89	84	79	100	100	100	100	100	100
PPV	93	93	91	100	100	100	100	100	100
NPV	45	73	71	76	43	90	58	35	63

Dieterich W, et al. Nat Med 1997; 3: 797-801

ใครควรที่จะส่งตรวจหา celiac disease

กลุ่มที่ 1: Children and adolescents with **unexplained symptoms and signs** of chronic or intermittent diarrhea, failure to thrive, weight loss, stunted growth, delayed puberty, amenorrhea, iron-deficiency anemia, nausea or vomiting, chronic abdominal pain, cramping or distension, chronic constipation, chronic fatigue, recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers), dermatitis herpetiformis-like rash, fracture with inadequate traumas/osteopenia/osteoporosis, and abnormal liver biochemistry.

กลุ่มที่ 2: Asymptomatic children and adolescents with an increased risk for CD such as type 1 diabetes mellitus (T1DM), Down syndrome, autoimmune thyroid disease, Turner syndrome, Williams syndrome, selective immunoglobulin A (IgA) deficiency, autoimmune liver disease, and first-degree relatives with CD.

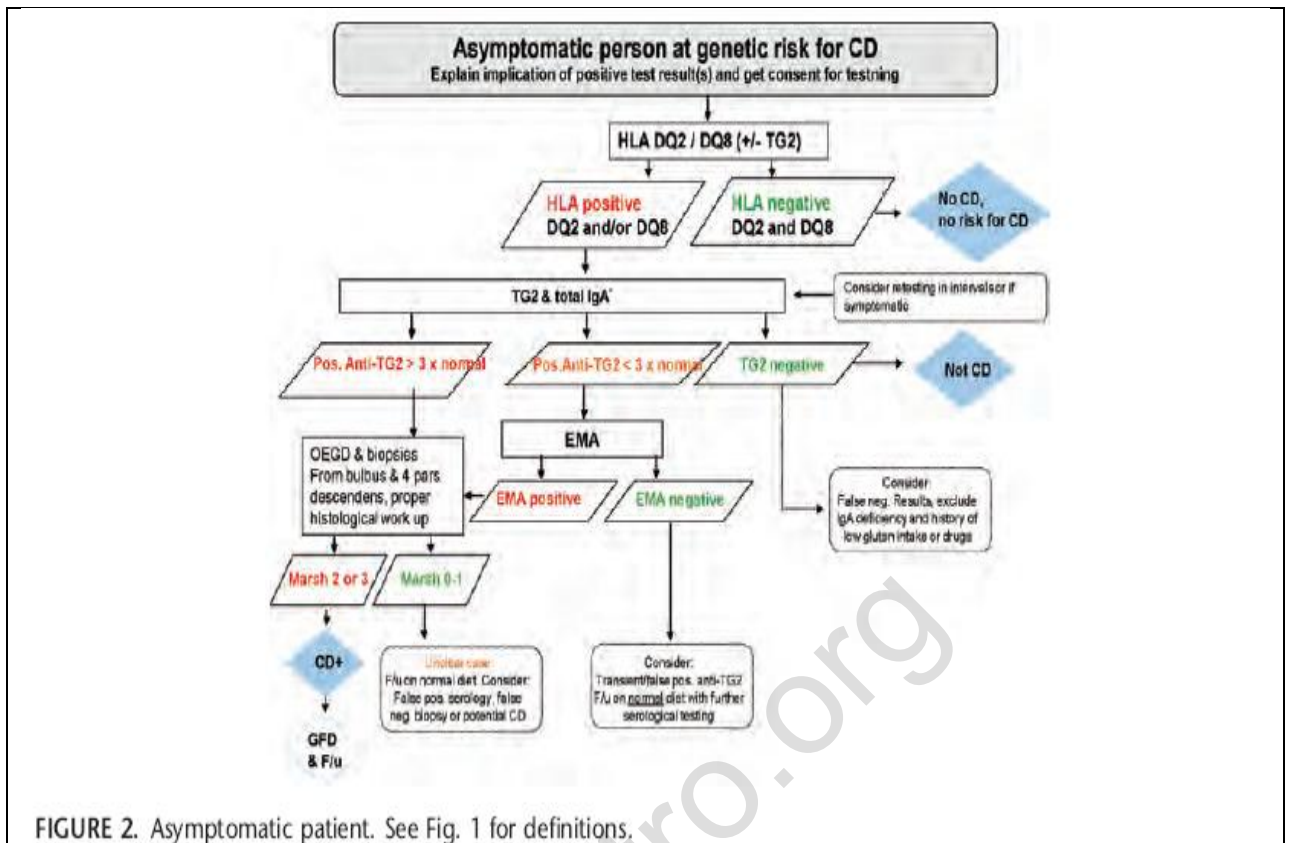
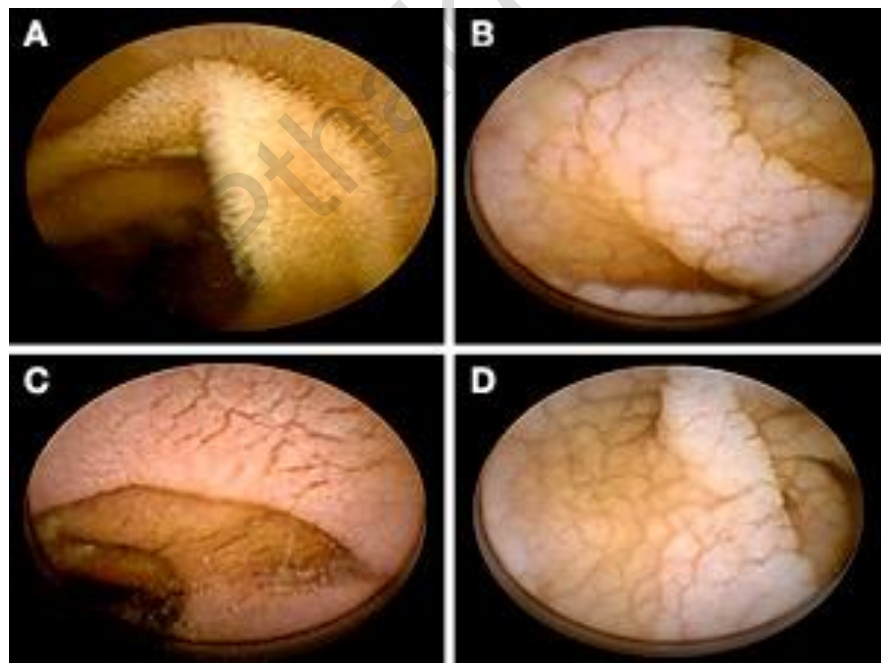


FIGURE 2. Asymptomatic patient. See Fig. 1 for definitions.

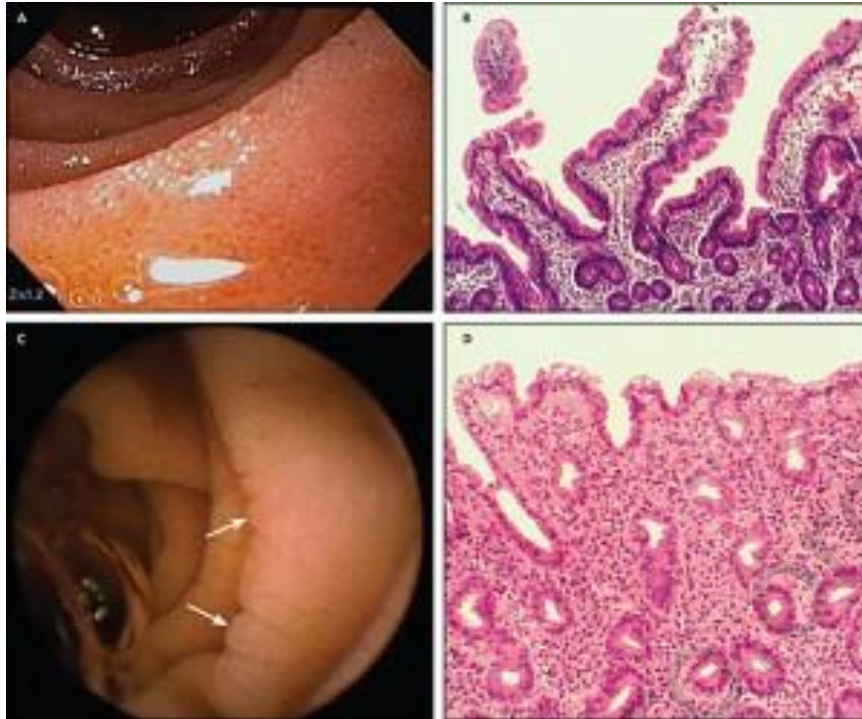
Endoscopic picture in Celiac disease



A) Normal villi B) Scalloping of the mucosa C) Fissuring of the mucosa D) Mosaic pattern

Copy from : <http://discoverysedge.mayo.edu/ceeliac-disease/>

Endoscopic findings and pathologic pattern in celiac disease (upper : normal, lower : celiac)



Copy from : <http://celiacdiseasediagnosis.net/biopsy-celiac-disease-testing/>

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ celiac disease (histological assessment in CD)

- ลักษณะความรุนแรงทางพยาธิวิทยา มีตั้งแต่ พบแค่ lymphocytic infiltration of the epithelium จนถึงพบว่ามี villous atropy
- ลักษณะพยาธิสภาพจะเป็นแบบ patchiness of lesion โดยเป็นจาก proximal to distal.
- บางครั้งจะพบ lesion เฉพาะใน duodenal bulb ได้
- การที่มี anti-TG2 IgA levels สูงมักจะสัมพันธ์กับความรุนแรงทางพยาธิวิทยา

คำแนะนำในการทำ duodenal biopsies ในผู้ป่วย celiac disease

- ให้ biopsies ที่ duodenal bulb อย่างน้อย 1 ชิ้น
- และที่ 2nd or 3rd part of duodenum อย่างน้อย 4 ชิ้น

โรคที่มี villous atropy ที่ไม่ใช่ celiac disease

- | | | |
|---|---|------------------------------|
| • Bacterial overgrowth | Crohn's disease | Giardiasis |
| • Cow's milk protein intolerance (children) | Lymphoma | Eosinophilic gastroenteritis |
| • Peptic duodenitis | Post-gastroenteritis | Tropical sprue |
| • Common variable immunodeficiency | Zollinger-Ellison syndrome | |
| • Autoimmune enteropathy | Other immunodeficiency states (usually apparent clinically) | |

การรักษาผู้ป่วย celiac disease

- งดกินอาหารที่มี gluten เป็นส่วนประกอบตลอดชีวิต
- นัดพบนักโภชนาการเพื่อการดูแล ทำความเข้าใจเกี่ยวกับการกินอาหาร
- ตรวจสอบและรักษาภาวะขาดสารอาหาร วิตามิน แร่ธาตุที่เกิดขึ้น (calcium, vitamin D, MTV, zinc supplement)
- ติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง
- ตรวจสอบประเมิน CD antibodies ทุก 6-12 เดือนเพื่อดูว่าผู้ป่วยงดอาหารที่มี gluten อย่างดีหรือไม่
- ในรายที่มี osteoporosis/ osteopenia ให้ ตรวจ bone density ทุก 1 ปี จนกระทั่งปกติ
- ให้ความรู้ความเข้าใจในตัวโรค วิธีการรักษา และ gluten-free diet กับผู้ป่วยและคนในครอบครัว

แนะนำอ่านเพิ่มเติมจาก <http://www.naspghan.org/> ใน Patient and families education : celiac disease, gluten-free diet guide for families

Table 1. Gluten containing grains to avoid

Barley	Faro	Spelt
Barley malt/extract	Graham flour	Triticale
Bran	Kamut	Udon
Bulgur	Matzo flour/meal	Wheat
Couscous	Orzo	Wheat bran
Durum	Panko	Wheat germ
Einkorn	Rye	Wheat starch
Emmer	Seitan	
Farina	Semolina	

Table 2. Overlooked gluten sources

Ales	Soup Base
Beer and Lagers	Stuffing
Breading	Self-basting Poultry
Brown Rice Syrup	Imitation Bacon/seafood
Coating Mix	Soy Sauce
Communion Wafers	Marinades Thickeners Herbal
Croutons	Supplements,
Candy	Prescription Medications
Luncheon Meats	And Over The Counter Medication
Broth	Vitamin And Mineral Supplements
Pasta	Lipstick
Roux	Gloss And Balms
Sauces	Play Dough*

**The gluten protein does not pass through the skin. However, hands need to be properly washed after handling play dough and prior to eating to avoid cross contamination.*

Table 3. Gluten-free grains and starches

Amaranth	Potato flour
Arrowroot	Quinoa
Buckwheat	Rice
Corn	rice bran
Flax	Sago
Flours made from	Sorghum
nutsbeans and seeds	Soy (soya)
Millet	Tapioca
Montina™	Teff
Potato starch	

การดำเนินโรคของ celiac disease

- อาการจะดีขึ้นใน 1-2 สัปดาห์ หลังจากกิน gluten-free diet
- อาการ lactose intolerance ที่เกิดขึ้นจาก intestinal injury จะดีขึ้น 6-12 เดือนหลังจากกิน gluten-free diet
- ถ้าไม่ได้รับการรักษาจะมี mortality 12 %

ติดตามอาการผู้ป่วยที่ 1 ปี (ผู้ป่วยไม่สะดวกมาติดตามการรักษาที่ 6 เดือนเนื่องจากย้ายไปประเทศจีน)

ผู้ป่วยไม่มีอาการถ่ายเหลวอีกเลย น้ำหนักเพิ่มจาก 27 เป็น 33 kg (P50) ส่วนสูงเพิ่มจาก 133 เป็น 140 cm (P60)

ตรวจ anti-tissue transglutaminase IgA (anti-tG2) 2 RU/mL (0-25)

ตรวจ bone mineral density ดีขึ้น จากค่า BMD: 0.59 เป็น 0.62 g/cm² ค่า Z-score: (-4) เป็น (-3.3)

และอาการของโรค ADHD ดีขึ้น

Celiac disease และ ADHD

จากรายงานของ Niederhofer H พบผู้ป่วย ADHD ที่เป็น celiac disease 10 รายใน 67 ราย และผู้ป่วยมีอาการของ

ADHD ดีขึ้นทั้งด้าน behavior & functioning โดยประเมินจาก Assessment by Hypescheme questionnaire

($t = 4.22, P = .023$) หลังจากได้ gluten-free diet อย่างน้อย 6 เดือน

Celiac disease และ prolapsed rectum

ขณะนี้ยังไม่พบรายงานความสัมพันธ์ระหว่าง celiac disease และ prolapsed rectum ในผู้ป่วยรายนี้ การที่มีอุจจาระร่วงเรื้อรังอาจเป็นปัจจัยกระตุ้นทำให้เกิด prolapsed rectum ได้

Predisposing conditions of prolapsed rectum

- Increased intra-abdominal pressure
- Diarrheal disease
- Cystic fibrosis 20-25%
- Malnutrition
- Pelvic floor weakness
- No predisposing condition

References

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 Jan; 54(1):136-160.
2. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1):1-19.
3. Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, et al. Celiac Disease without Villous Atrophy in Children: A Prospective Study *J Pediatr* 2010;157(3):373-80, 380.e1. Epub 2010 Apr 18.
4. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119(1):234.
5. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992 Jan; 102(1):330-54.
6. Niederhofer H. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and celiac disease: a brief report. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13(3). pii: PCC.10br01104.