

KRONIČNI DOJENAČKI PROLJEV

ORJENA ŽAJA*

Kronični, a pogotovo tvrdokorni dojenački proljev i danas predstavlja dijagnostički i terapijski izazov za pedijatra. U osnovi se radi o teškom poremećaju prehrane koji se liječi pravilno odabranom, individualno prilagođenom prehranom. Dijetetsko liječenje treba započeti što ranije, odmah nakon korekcije dehidracije i elektrolitskih poremećaja. Provodi se specijalnim dojenačkim pripravcima, ekstenzivnim hidrolizatima ili elementarnom formulom, te u određenog broja djece kada je enteralno hranjenje neučinkovito parenteralnom prehranom. Važno je zadovoljiti energetske potrebe koje su značajno veće nego u zdrave dojenčadi. Pravilna dijagnoza u podlozi kroničnog proljeva omogućiti će uspješno liječenje u određenim situacijama poput multiple nutritivne alergije ili celijakije, dok će u slučaju drugih, poput autoimune enteropatije ili kongenitalnog proljeva totalna parenteralna prehrana biti nužna za preživljavanje. U okviru tvrdokornog dojenačkog proljeva posebno treba naglasiti skupinu djece s kongenitalnim proljevom koji i danas čak i u najrazvijenijim zemljama ima visoku stopu smrtnosti. Javlja se teškom kliničkom slikom već u novorođenačkoj dobi i uzrok je kroničnom zatajenju crijeva, i to često trajnom, što dovodi do ovisnosti o parenteralnoj prehrani i u konačnici potrebe za transplantacijom crijeva. Kako se metodama molekularne analize otkriva sve veći broj genetskih grešaka u podlozi i time definira sve veći broj entiteta predložena je i nova klasifikacija kongenitalnog proljeva. Iako je terapijski pristup u osnovi isti, vrijednost prepoznavanja etiologije u podlozi tvrdokornog proljeva jest u tome što omogućuje bolje savjetovanje roditelja, liječnika primarne zaštite i drugih zdravstvenih radnika u vezi dugoročne prognoze i mogućnosti liječenja i pruža mogućnost genetskog savjetovanja.

Deskriptori: KRONIČNI PROLJEV, DOJENAČKI, DIJETETSKO LIJEČENJE, HIDROLIZATI, KONGENITALNI PROLJEV

UVOD

Zahvaljujući napretku tehnologije i gomilanju znanstvenih spoznaja suvremena medicina izmijenila je tijekom i ishod brojnih bolesti, no usprkos tome, dijarealne bolesti u djece i nadalje predstavljaju glavni zdravstveni problem diljem svijeta. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i UNICEF-a za 2010. g. od ukupno 7,6 milijuna smrtnih slučajeva djece mlađe od 5 godina, gotovo 10% otpada na dijarealne bolesti (1-3).

U odnosu na prethodno desetljeće bilježi se pozitivan trend sa značajnim padom ukupnog godišnjeg mortaliteta i

to upravo zbog smanjene stope smrtnosti uzrokovane akutnim proljevom, ipak sveukupna incidencija oboljenja i danas iznosi oko 2,6 epizoda proljeva po djetetu (4). Rotavirus je i nadalje najvažniji uzročnik teških proljeva u djece svih socioekonomskih skupina i područja svijeta sa stopom smrtnosti od 173.000 među djecom mlađom od 5g. diljem svijeta, iako pretežno u nerazvijenim zemljama (4-6). U razvijenim zemljama navedeni podaci su povoljniji ali ipak svako dijete do 3. godine života preboli proljev barem jednom godišnje (0,5-1,9 epizoda/god), a samo u Europi rotavirusni proljev je uzrok oko 90.000 hospitalizacija i preko 200 smrtnih ishoda u djece godišnje (6, 7).

Američka akademija za pedijatriju (AAP), Europsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju i prehranu (ESPGHAN) i Svjetska zdravstvena organizacija preporučuju oralnu rehidracijsku otopinu (ORS) i probiotike kao prvi izbor u liječenju djece s blagim do sred-

nje teškim akutnim proljevom. Primjena ORS-a korjenito je izmijenila liječenje akutnog proljeva i praktički sasvim zamijenila intravenski način rehidracije, koji ostaje privilegij za najteže stupnjeve dehidracije. Obitelji bi u kućnim zalihamma u svakom trenutku trebale imati ORS otopinu te bi s rehidracijom trebale započeti čim se pojavi proljev, bez obzira na etiologiju. Iako su globalno prihvaćene preporuke o primjeni i učinkovitosti ORS-a koja u velike većine djece razvijenih zemalja omogućuje ambulantno liječenje i značajno smanjuje potrebu za hospitalizacijom i intravenskom rehidracijom, kao i preporuke o ranom uvođenju hrane, odnosno nastavljanju normalne prehrane u akutnom proljevu, očito je kako zabilježen pozitivan trend još uvijek nije zadovoljavajući i ostavlja dosta prostora za daljnji napredak (6, 8-16).

Uspješna rehidracija i rano uvođenje hrane za osnovi cilj imaju sprečavanje pothranjenosti čime bi u budućnosti tre-

bali smanjiti udio djece koja oboljevaju od kroničnog ili protrahiranog proljeva. Protrahirani proljev po definiciji je proljev koji traje dulje od 2 tjedna i dovodi do gubitka u tjelesnoj masi. I danas se protrahirani proljev javlja u petine od ukupnog broja djece s proljevom a u nerazvijenim zemljama odgovoran je za >30% smrtnih ishoda (2, 5, 17-23). Ukoliko se pad na tjelesnoj masi uzrokovan kroničnim proljevom u dojenčeta, u prvom tromesečju života ne zaustavi pravilnim dijetetskim mjerama može prijeći u tvrdokorni proljev sa visokom stopom smrtnosti koja se kreće od 5-47% čak i u najrazvijenijim zemljama (21, 24-26).

Kronični, a pogotovo tvrdokorni dojenački proljev i danas predstavljaju dijagnostički i terapijski izazov za pedijatra. U osnovi se radi o teškom poremećaju prehrane koji se liječi pravilno odabranom, individualno prilagođenom prehranom. Za pravilan odabir oblika dijetetske terapije nužno je poznavanje temeljnih patofizioloških mehanizama oštećenja probavnog sustava kako bismo mogli procijeniti preostale digestivne i apsorptivne sposobnosti u oboljelog djeteta (17, 20, 22).

DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA

Prema prethodno važećoj nomenklaturi kronični dojenački proljev dijelio se na perzistentni/protrahirani i na tvrdokorni proljev (Tablica 1) (20, 22). Perzistentni proljev je prema Lebenthalu podrazumijevao pojavu više od 3 tekuće stolice dnevno kroz period dulji od 2 tjedna uz stagnaciju ili gubitak na težini (27). Avery sa suradnicima je 1968. g. prvi upotrijebio izraz tvrdokorni proljev (engl. 'intractable diarrhoea') kako bi opisao proljev u dojenčadi mlađe od 3 mjeseca koji traje dulje od 2 tjedna uz tri negativna nalaza koprokulture (24).

Usporedno sa novim spoznajama koje su omogućile definiranje sve većeg broja entiteta u podlozi kroničnog dojenačkog proljeva i nomenklatura se donekle promijenila. Prema trenutačno važećoj nomenklaturi kronični dojenački proljev dijeli se i nadalje na protrahirani i tvrdokorni ('intractable'), no ovaj se pak dijeli na podskupinu sa normalnom sluznicom i onu sa atrofijskom slu-

Tablica 1.
Klasifikacija kroničnog dojenačkog proljeva

PREMA STAROJ NOMENKLATURI

1. perzistentni/protrahirani proljev
2. tvrdokorni proljev

POSTOJEĆA NOMENKLATURA

1. protrahirani proljev

1. postenteritični sindrom
2. celijakija
3. nutritivna alergija
 - protein kravljeg mlijeka, soja, gluten, alergije na multiple alergene.
4. primarni deficit enzima
 - laktaza, enterokinaza, saharaza-izomaltaza.
5. kongenitalni poremećaj glikozilacije

2. tvrdokorni proljev

a. normalna sluznica

1. kongenitalni transportni deficit

- glukoza/galaktoza
- natrij/vodik
- fruktoza
- cistična fibroza
- Cl/HCO₃
- Akrodermatitis enteropathica

2. sindrom kratkog crijeva / nakon kirurškog zahvata ili kongenitalni

b. atrofijska sluznica

- epitelijalna displazija
- mikrovilusna atrofijska
- autoimuna enteropatija
- IPEX
- fenotipska dijareja

znice u podlozi (Tablica 1) (28, 29). U okviru protrahiranog proljeva jasno su definirani entiteti poput postenteritičnog sindroma, nutritivne alergije, primarnog deficita enzima, celijakije i kongenitalnog poremećaja glikozilacije (20, 23). S druge strane tvrdokorni proljev nastaje zbog genetskog defekta u transportu ili u staničnoj strukturi. Radi se o rijetkim bolestima koje se najčešće javljaju nakon rođenja ili u prvih 6 mjeseci. Uzrok su kroničnom zatajenju crijeva i to često trajnom što dovodi do ovisnosti o parenteralnoj prehrani čime se javlja potreba za transplantacijom crijeva (30). U skupinu tvrdokornog proljeva sa normalnom sluznicom ubrajaju se proljevi nastali zbog kongenitalnog transportnog deficita i sindrom kratkog crijeva, dok se u skupinu sa atrofijskom sluznicom ubrajaju epitelijalna displazija, mikrovilusna atrofijska, autoimuna enteropatija, IPEX sindrom i fenotipska dijareja (Tablica 1) (28, 29, 31).

Kako se metodama molekularne analize otkriva sve veći broj genetskih grešaka u podlozi i time definira sve veći broj entiteta predložena je i nova klasifikacija kongenitalnog proljeva prikazana u Tablici 2. Prema toj klasifikaciji kongenitalni proljev bi se dijelio na tri podskupine; u prvoj se radi o poremećaju digestije, apsorpcije i transporta nutrijenata i elektrolita, u drugoj sazrijevanja i diferencijacije enteroendokrinih stanica, a u trećoj o poremećaju diferencijacije i polarizacije enterocita (32).

PATOFIZIOLOGIJA SINDROMA KRONIČNOG DOJENAČKOG PROLJEVA

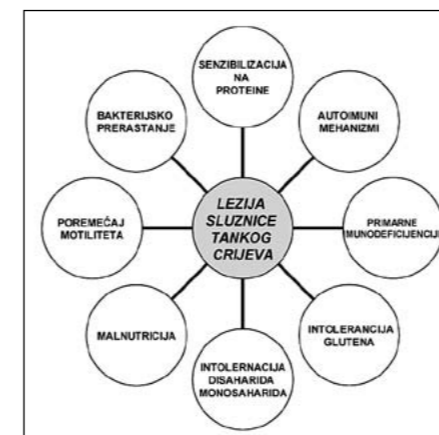
Tipično se kronični dojenački proljev nastavlja na epizodu akutnog proljeva koji inicijalno budi sumnju na infektivnu etiologiju. No, vrlo rijetko se u oboljelog djeteta sa razvijenom slikom kroničnog proljeva u stolici izolira neki od patogenih mikroorganizama. Pored infektivnih, postoji čitav niz drugih uz-

*Klinika za pedijatriju
KBC Sestre milosrdnice

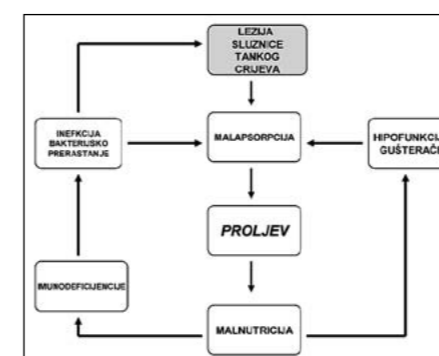
Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Orjena Žaja, dr. med.
Klinika za pedijatriju
KBC Sestre milosrdnice
10000 Zagreb, Vinogradska c 29
E-mail: orjenazf@yahoo.com

Tablica 2.
Predložena nova klasifikacija kongenitalnog proljeva prema molekularnoj osnovi 32.

Bolest / Disease	Gen / Gene	Funkcija / Function
I) Molekularna osnova kongenitalnog osmotskog proljeva Molecular basis of congenital diarrheal diseases determined by osmotic mechanisms		
Poremećaj digestije, apsorpcije i transporta nutrijenata i elektrolita Defects in digestion, absorption, and transport of nutrients and electrolytes		
Congenital lactase deficiency	LCT	Lactase-phlorizin hydrolase activity
Sucrase-isomaltase deficiency	EC 3.2.1.48	Isomaltase-sucrase
Maltase-glucoamylase deficiency	MGAM	Maltase-glucoamylase activity
Glucose-galactose malabsorption	SGLT1	Na ⁺ /glucose cotransporter
Fructose malabsorption	GLUT5	Fructose transporter
Fanconi-Bickel syndrome	GLUT2	Basolateral glucose transporter
Cystic fibrosis	CFTR	cAMP-dependent Cl ⁻ channel
Acrodermatitis enteropathica	SLC39A4	Zn ²⁺ transporter
Congenital chloride-losing diarrhea	SLC26A3	Cl ⁻ /base exchanger
Congenital sodium diarrhea	SPINT2	Serine-protease inhibitor
Lysinuric protein intolerance	SLC7A7	AA basolateral transport
Congenital bile acid diarrhea	ABAT	Ileal Na ⁺ /bile salt transporter
Shwachman-Diamond syndrome	SBDS	RNA metabolism
Enterokinase deficiency	PRSS7	Proenterokinase
Trypsinogen deficiency	PRSS1	Trypsinogen synthesis
Pancreatic lipase deficiency	PNLIP	Hydrolyzes triglycerides to fatty acids
Abetalipoproteinemia	MTP	Transfer lipids to apolipoprotein B
Hypobetalipoproteinemia	APOB	Apolipoprotein that forms chylomicrons
Chylomicron retention disease	SAR1B	Intracellular chylomicron trafficking
Congenital bile acid malabsorption	SLC10A2	Bile salt transport
Poremećaj diferencijacije enteroendokrinih stanica Defects of enteroendocrine cell differentiation		
Enteric anodocrinosis	NEUROG3	Enteroendocrine cell fate determination
Enteric dysendocrinosis	Unknown	Enteroendocrine cell function
Proprotein convertase 1 deficiency	PCSK1	Prohormone processing
II) Molekularna osnova sekretornog kongenitalnog proljeva Molecular basis of congenital diarrheal diseases determined by non-osmotic mechanisms		
Poremećaj diferencijacije i polarizacije enterocita Defects of enterocyte differentiation and polarization		
Microvillous inclusion disease	EpCAM	Intracellular protein trafficking
Congenital tufting enteropathy	Unknown	Cell-cell interaction
Syndromic diarrhea	Unknown	Unknown
Poremećaj modulacije imunološkog odgovora crijeva Defects of modulation of intestinal immune response		
IPEX syndrome	FOXP3	Transcription factor
IPEX-like syndrome	Unknown	Unknown
Immunodeficiency-associated autoimmune enteropathy	Unknown	Unknown
Autoimmune polyglandular syndrome-1 (APS-1)	AIRE	Regulation gene transcription
Autoimmune enteropathy with colitis-generalized autoimmune gut disorder (GAGD)	Unknown	Unknown



Slika 1a.
Patogenetski mehanizmi protražiranog proljeva



Slika 1b.
Patogenetski mehanizam protražiranog proljeva

ročnika koji mogu pokrenuti 'začarani krug' perzistiranja proljeva (Slika 1a i 1b) (17, 20, 22). Osnovni patofiziološki mehanizam proljeva, bez obzira na etiologiju, podrazumijeva negativnu bilancu apsorpcije vode iz lumena crijeva. Ovisno o mehanizmu u podlozi proljev može biti sekretorni, bilo zbog poremećaja apsorpcije ili pretjerane sekrecije elektrolita, odnosno osmotski u kojem dolazi do intraluminalne retencije vode uslijed osmotskog djelovanja. Smanjenje neto apsorpcije vode od svega 1% može dovesti do razvoja proljeva. Stoga čak i blaža oštećenja koja dovode do poremećaja funkcije apsorpcije mogu izazvati proljev, no, odrednice daljnjeg kliničkog tijeka prema razvoju kroničnog proljeva svojom učestalošću i obilježjima značajno se razlikuju ovisno o dobi djeteta, socioekonomskom statusu, stupnju uhranjenosti i imunološkim funkcijama organizma (Tablica 1) (5, 17, 21, 33).

Temeljni patofiziološki mehanizmi koji podržavaju kronični proljev su različiti i podrazumijevaju intoleranciju šećera i bjelančevina, prerastanje bakterijske flore iz debelog u tanko crijevo, poremećaj motiliteta te malnutriciju. U slučaju nepodnošenja bjelančevina ili šećera važno je napomenuti kako se može raditi o primarnom poremećaju ali i sekundarnom ispadu funkcije koji pogoršava postojeći proljev. Tako nakupljanje di/monosaharida u lumenu dovodi do osmotskog proljeva koji se smiruje tek isključenjem šećera iz prehrane. Disaharidaze se nalaze na površini crijevne stijenke u četkastoj prevlaci stoga se u slučaju različitih oblika oštećenja sluznice razvija sekundarna intolerancija. Primarno nepodnošenje šećera iznimno je rijetko za razliku od alergije na proteine kravljeg mlijeka (pkm) koja je najčešći pojedinačni uzrok kroničnog proljeva u dojenčadi razvijenog svijeta (17, 19, 34). Pored primarne intolerancije, u okviru kroničnog proljeva bilo kojeg uzorka može se razviti sekundarno, prolazno nepodnošenje mliječnih bjelančevina zbog povećane resorpcije intaktnih proteina kroz oštećenu sluznicu crijeva. Po istom principu opisuje se i prolazno nepodnošenje glutena koje je važno razlikovati od celijakije (22). Zaostajanje šećera u lumenu tankog crijeva predstavlja supstrat za daljnji rast bakterija što pak pogoduje prerastanju bakterijske flore iz debelog u područje tankog crijeva, koje predstavlja jedan od glavnih mehanizama u održavanju kroničnog proljeva. Prerastanju poglavito pogoduju anatomske anomalije, poremećaj motiliteta bilo primarni ili sekundarni, aklorhidrija, gubitak ileocekalne valvule i konačno imunodeficijencije. Bakterije u tankom crijevu putem toksina dovode do sekretornog proljeva, dok s druge strane uslijed dekonjugacije žučnih kiselina dovode do steatoreje i smanjenja apsorpcije vode i elektrolita te u konačnici razgrađuju disaharidazu osmotski proljev (20, 21, 23). Na taj način se pokreće začarani krug u kojem su usko povezani nedostatak disaharidaza sa zaostajanjem šećera u lumenu i bakterijsko prerastanje koji međusobno podržavaju kronični proljev i dovode do malnutricije koja u konačnici predstavlja okosnicu kroničnog proljeva dojenčadi.

Pothranjenost koja se neminovno razvija zbog gubitka hranjivih tvari dovodi do razvoja sekundarne imunodeficijencije čime slabi obrambene mehanizme crijevne sluznice kako zbog morfoloških tako i zbog funkcionalnih oštećenje sluznice ali i zbog sekundarne hipofunkcije gušterače koja, iako reverzibilna, može perzistirati dugo nakon oporavka sluznice tankog crijeva (35). Veći rizik za razvoj kroničnog proljeva javlja se kod:

- djece rane dojenačke dobi zbog nezrelih obrambenih mehanizama i fiziološki veće propusnosti sluznice crijeva;
- dojenčadi sa učestalim crijevnim infekcijama;
- distrofične dojenčadi;
- dojenčadi na umjetnoj prehrani;
- u slučaju neprimjerenog liječenja akutnog proljeva, poglavito ukoliko se djeca dugo izgledaju (17, 36-38).

ETIOLOGIJA

Uzroci kroničnog proljeva u ranoj životnoj dobi sve su jasnije definirani. U najvećem broju slučajeva riječ je o infektivnim i post-infektivnim enteropatijama te alergijskim i enteropatijama zbog preosjetljivosti na hranu. U posljednje se vrijeme sve više pažnje pridaje određivanju svojstava definiranih entiteta koji uzrokuju tvrdokorni proljev u dojenčadi (17, 20, 39). Za razliku od zemalja u razvoju gdje su infektivni uzročnici do danas glavni uzrok kroničnog proljeva, u razvijenim zemljama zapadne Europe i Amerike najčešći su neinfektivni uzroci, poput nutritivne alergije i enteropatije u okviru neprimjerenog imunološkog odgovora. Ne smijemo zaboraviti na kronični proljev koji se javlja u inače sasvim zdravog djeteta, tzv. funkcionalni proljev koji također ima važnu ulogu u etiologiji u razvijenim zemljama (18, 40).

Funkcionalni proljev se definira kao bezbolan prolaz tri ili više obilne, loše formirane stolice tijekom dana, kroz period duži od 4 tjedna, s početkom u dojenačkoj ili predškolskoj dobi i očuvan napredak na težini. Tipično se stolice javljaju isključivo tijekom dana, nikada

noću, prva stolica u pravilu je bolje formirana dok se tijekom dana javljaju sve mekše stolice. Poremećaj u većine djece nestaje do 4 godine. U nekim slučajevima tegobe se mogu povezati s pretjeranom konzumacijom voćnih sokova, sorbitola ili drugih osmotski aktivnih ugljikohidrata stoga će se proljev zaustaviti uz jednostavne dijetetske mjere. Restrikcija unosa masnoća može biti kontraproduktivna (40-42).

Postenteritički sindrom - u većini inače zdrave djece akutna crijevna infekcija ne traje duže od 14 dana i ne dovodi do kroničnog proljeva. Međutim, u jednog manjeg dijela, akutni gastroenteritis može potaknuti protrahirani proljev zbog oštećenja sluznice tankog crijeva pa u tom slučaju proljev zaostaje duže od 2 tjedna nakon akutnog infektivnog proljeva uz zastoj ili gubitak na težini. U stolici se više ne može dokazati infektivni uzročnik. Oštećenje sluznice tankog crijeva dovesti će do pokretanja prethodno opisanog 'začaranog kruga' patogenetskog mehanizma u kojem se međusobno podržavaju razni čimbenici čiji učinak možemo prekinuti tek pravilnim dijetetskim mjerama. U nekim slučajevima terapija probiotikom može biti učinkovita (12, 19, 43).

Imunodeficijencije - kronični proljev može predstavljati jednu od komplikacija odnosno dio spektra poznate imunodeficijencije, poput HIV infekcije. U tom slučaju, evaluaciju djeteta s kroničnim proljevom treba usmjeriti na infektivne uzročnike poput parazita ili oportunističkih infekcija- kriptosporidija, zoospora i ciklospora. Ova djeca su također pod rizikom za razvoj perzistentne infekcije u slučaju infekcije uzročnicima koje uobičajeno dovode do akutnog proljeva, poput rotavirusa. S druge strane kronični proljev može biti prvi simptom kojim se prezentira do tada nedokazana imunodeficijencija u djeteta. Stoga ukoliko u podlozi proljeva dokažemo neki od neuobičajenih infektivnih uzročnika ili dijete ima učestale ili prolongirane epizode proljeva svakako je potrebno isključiti imunodeficijenciju (19, 44).

Celijakija je imunološki posredovana sistemska bolest koja se javlja u genetski predisponiranih osoba i podrazu-

mijeva trajno i doživotno nepodnošenje glutena s različitim stupnjevima oštećenja sluznice tankog crijeva i širokim spektrom simptoma. Celijakija je jedna od najčešćih kroničnih bolesti današnjice s učestalošću od 0,5-1% u općoj populaciji većine zemalja. Klinički spektar je vrlo širok no može se javiti slikom kroničnog proljeva sa/bez malnutricije u dojenčadi nakon uvođenja dohrane. Liječi se doživotnom bezglutenskom prehranom (45).

Nutritivna alergija - izostanak imunološkog odgovora na bjelančevine hrane primjerena je reakcija zdrave crijevne sluznice. Kada je ovaj mehanizam poremećen, zbog primarnih imunoloških poremećaja, ili češće sekundarno zbog rizičnih čimbenika, nastupaju patološke reakcije na alergene hrane (34, 46, 47). Pretjeran/neprijemljen imunološki odgovor na proteine iz hrane u dojenčadi može dovesti do razvoja proktokolitisa s pojavom krvavog proljeva ili primjesa svježe krvi u stolici. Nasuprot tome može se razviti slika enteropatije s pojavom kroničnog proljeva bez primjesa krvi i/ili slabijim napredovanjem na težini (47, 48). Najčešće su uzrokovane alergijama mlijeka, no u preko 50% slučajeva oboljelo dijete neće podnositi niti bjelančevine soje, a gotovo u 10% radići će se o višestrukim intolerancijama, uključujući čak i fine hidrolizate kazeina, soje ili laktalbumina. Enteropatije patofiziološki predstavljaju kasnu reakciju, s patološkim Th1 odgovorom na neki dijetni antigen pa je dijagnostička vrijednost raspoloživih alergoloških pretraga vrlo mala. U velike većine oboljele djece preosjetljivost na hranu prestaje do navršene 3. godine, a već nakon navršene druge godine preporuča se učiniti test opterećenja. Bude li pozitivan, ima ga smisla ponavljati tek nakon 12 do 24 mjeseca (34, 47).

Cistična fibroza je najčešći uzrok insuficijencije egzokrine funkcije gušterače u djece. Može se prezentirati već po porodu slikom mekonijskog ileusa ili u kasnijoj dobi simptomima malapsorpcije masti, steatorejom, slabijim napredovanjem na težini i rektalnim prolapsom (poglavito uz proljev) ili simptomima dišnog sustava (20).

Kongenitalni proljev - u okviru kroničnog dojenačkog proljeva posebno mjesto zauzima kongenitalni proljev koji se manifestira već u novorođenačkoj dobi teškom kliničkom slikom zbog čega je vrlo često potrebna dugotrajna totalna parenteralna prehrana. Radi se o vrlo rijetkim bolestima koje nastaju zbog različitih oblika nasljednog defekta koji ometaju digestiju, apsorpciju ili transport nutrijenata odnosno funkciju i razvoj enterocita ili ometaju enteroendokrine funkcije (28, 30, 49). Prema Catassi i sur. javljaju se u manje od 1:100.000 dojenčadi godišnje u Italiji (26). Kod sumnje na kongenitalni proljev nužno je izmjeriti fekalne elektrolite, pH i sadržaj masti u stolici kao i reducirajuće supstance. Ovisno o odgovoru na ukidanje peroralnog unosa možemo razlučiti radi li se o sekretornom ili osmotskom proljevu. Potrebno je napraviti biopsiju sluznice tankog crijeva na osnovu koje ćemo usmjeriti daljnji dijagnostički postupak. Uzroci tvrdokornog proljeva u ranoj životnoj dobi mogu se podijeliti na entitete s normalnim omjerom resica-kripta i na one s atrofiom (Tablica 1) (28, 30).

Tvrdokorni proljev - zbog kongenitalnog transportnog deficita javlja se ubrzo nakon poroda iz trudnoće komplicirane polihidramnionom. Histološki nalaz ukazuje na normalnu arhitekturu s očuvanim omjerom resica i kripti.

Kongenitalni poremećaj u prijenosu natrija, klorida, glukoze/galaktoze ili žučnih kiselina mogu, svaki za sebe, dovesti do razvoja teške slike proljeva već od najranijeg neonatalnog razdoblja (26). Fekalne koncentracije elektrolita pobuditi će sumnju na neki od ovih poremećaja. Često je polihidramnion u trudnoći sugestivan za dijagnozu. Sa skupljanjem uzoraka radi određivanja koncentracije elektrolita u stolici treba započeti što ranije u postupku procjene jer rezultati mogu biti od pomoći pri određivanju molekularnog defekta u podlozi (50, 51).

Kongenitalna kloridoreja - nastaje zbog mutacija SLC26A3 gena koje dovode do transportnog deficita na razini enterocita. Javlja se profuzan sekretorni proljev odmah po porodu s razvojem hiponatrijemije, hipokloremije i metaboličke alkalozije. Stolica bude toliko vode-

na da se lako može zamijeniti sa urinom. Većina slučajeva je opisano u Finskoj, Poljskoj i u arapskim zemljama (52, 53).

Glukoza/galaktoza malapsorpcija - teška slika osmotskog proljeva s brzim razvojem dehidracije javlja se u novorođenačkoj dobi zbog deficita intestinalnog kotransporta natrij/glukoza. Simptomi se javljaju nakon unosa laktoze, glukoze ili galaktoze. Na ovaj poremećaj treba posumnjati u djeteta kod kojeg se proljev promptno zaustavlja nakon isključenja šećera iz prehrane uz normalan histološki nalaz sluznice tankog crijeva. Terapija podrazumijeva prehranu na osnovi fruktoze uz doživotno isključenje glukoze/galaktoze (54).

Tvrdokorni proljev s atrofiom sluznice za razliku od prethodne skupine neonatalne enteropatije karakterizira atrofijska resica. U ovu skupinu se ubraja *mikrovilusna inkluzijska bolest, epitelijska displazija, autoimuna enteropatija i sindrom IPEX*. Posljednjih su godina ostvareni značajni napreci u razumijevanju molekularne osnove tih bolesti (49, 55). Iako je terapijski pristup u osnovi isti, vrijednost prepoznavanja etiologije u podlozi tvrdokornog proljeva jest u tome što omogućuje bolje savjetovanje roditelja, liječnika primarne zaštite i drugih zdravstvenih radnika u svezi dugoročne prognoze i mogućnosti liječenja. Također je moguće bolje procijeniti mogući rizik od javljanja bolesti kod buduće braće ili sestara oboljelih (25, 29).

Mikrovilusna atrofijska poznata i kao mikrovilusna inkluzijska bolest javlja se slikom teškom sekretornog proljeva ubrzo nakon poroda koji je fulminantnog tijeka s razvojem hiponatrijemijske dehidracije i metaboličke acidoze. Histološka analiza otkriva različiti stupanj atrofijske resice bez hiperplazije kripti i abnormalno nakupljanje PAS pozitivnog sadržaja u apikalnom dijelu citoplazme epitelnih stanica, dok se elektronskim mikroskopom nađu karakteristične promjene citoplazme koja sadrži inkluzije sa mikrovilusima. Obzirom na obilne fekalne gubitke vode i elektrolita nužna je totalna parenteralna prehrana i u konačnici transplantacija crijeva kao jedina terapijska mogućnost (31).

Epitelijska displazija ('Tufting' enteropatija) javlja se također ubrzo nakon poroda slikom teškog sekretornog proljeva iako je fekalni gubitak vode i elektrolita nešto skromniji nego kod mikrovilusne atrofijske i može se čak javiti djelomičan dogovor na prekid peroralnog unosa što može biti zbunjujuće. Ipak, pokušaj enteralnog hranjenja će biti neuspješan i djeca zahtijevaju dugotrajnu totalnu parenteralnu prehranu i u konačnici transplantaciju crijeva. Histopatološki nalaz obilježen je parcijalnom virusnom atrofijom sa hiperplazijom kripti i/ili pseudocističnom promjenom kripti, te dezorganizacijom površinskog epitela. U objavljenim serijama pacijenata veliki broj djece je imao pridružene oftalmološke promjene poput superficijalnog punktiiformnog keratitisa ili konjuktivnih erozija s tipičnim nalazom biopsije konjunktive (56).

Autoimune enteropatije su skupina rijetkih bolesti koje se prezentiraju slikom tvrdokornog proljeva u dojenačkoj dobi. Proljev može biti jedini simptom ili može biti udružen s drugim autoimunim bolestima poput inzulinske ovisne šećerne bolesti, tiroiditisa ili se može javiti u okviru IPEX sindroma (Imuna disregulacija, Poliendokrinopatija, Enteropatija, X-vezana). Pored dijetetskog liječenja važnu ulogu imaju imunosupresivi i transplantacija koštane srži (57).

LIJEČENJE

Dijetetsko liječenje predstavlja temeljni pristup u terapiji kroničnog proljeva, bez obzira na uzrok. Dijetetska kroničnog proljeva ovisi o stupnju pothranjenosti i prehrambenim potrebama, mogućnosti oralnog unosa te o funkcijom stanju digestije i apsorpcije (17). Odmah nakon inicijalne rehidracije i korekcije postojećih metaboličkih i elektrolitskih poremećaja potrebno je započeti realimentaciju. Važno je još jednom naglasiti kako je pothranjenost okosnica patogenetskih mehanizama koji podržavaju funkcionalno i morfološko oštećenje sluznice crijeva stoga je izbjegavanje dugotrajnog pothranjivanja, za razliku od nekadašnjih vjerovanja, osnovni postulat u liječenju ali i sprečavanju razvoja kroničnog proljeva (6, 9, 15, 21).

Prvi korak predstavlja procjena energetske potreba djeteta i izbor dijetnog pripravka. Dojenče sa kroničnim proljevom koje je u stanju katabolizma ima značajno veće *energetske potrebe* od zdravog dojenčeta. Uzrok tome su s jedne strane gubici stolicom koji mogu narasti i do 50 kcal/kg/dan, s druge strane poznato je kako pothranjenost sama po sebi značajno povećava energetske potrebe. Nekad je potrebno i dvostruko od preporučenih dnevnih kalorijskih potreba kako bi u teško pothranjenog dojenčeta koje se nalazi u stanju metaboličkog mirovanja zaustavio daljnji gubitak i pokrenuo prirast težine (22).

Što se tiče *izbora dijetetskog pripravka*, na raspolaganju su nam pripravci od soje, ekstenzivni hidrolizati, modularna prehrana, elementarni pripravci i parenteralna prehrana. *Dojenački pripravci* za dijetetsko liječenje na bazi *cjelovitih proteina soje* su indicirani u dojenčadi s IgE-posredovanom alergijom na pkm. No, kako većina oboljele dojenčadi ne podnosi pored mlijeka niti soju, prehranu valja započeti semielementarnim dojenačkim pripravcima, tj. finim hidrolizatima kazeina (Allernova) ili laktalbumina (Alfare, Aptamil Pregomin) ili slučajevima nedjelotvornosti, moguće je da se radi o višestrukoj senzibilizaciji (oko 10%), pa je lijek izbora elementarna prehrana (Neocate), ili je riječ o sekundarnoj intoleranciji monosaharida koja se liječi modularnom prehranom (46).

Ekstenzivni hidrolizati su semielementarni pripravci na bazi di- i tripeptida vrlo male molekulske mase (<1,5 kDa). Na ovaj način je većina epitopa proteina uništena pa ih tolerira većina dojenčadi s alergijom na pkm. Nedostatak je loš okus, visoka cijena i osmolarnost (46, 58).

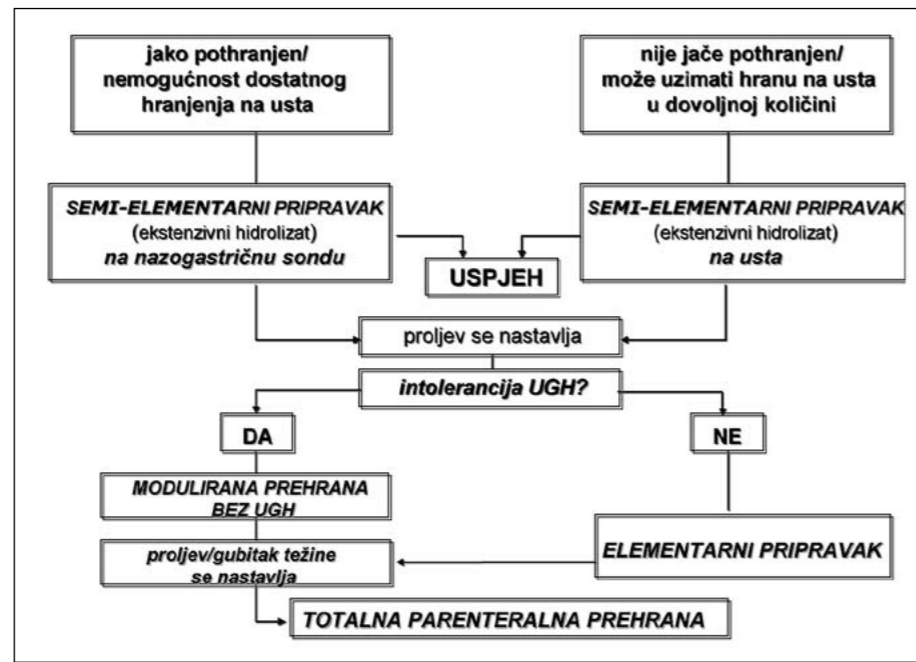
Elementarni pripravci predstavljaju smjesu aminokiselina čime su u potpunosti uklonjeni epitopi i stoga su pogodni za djecu s teškom kliničkom slikom ili u slučaju nepodnošenja ekstenzivnih hidrolizata. Loša strana je cijena i osmolarnost pripravka (34, 47, 58).

Važno je obratiti pozornost na osmolarnost pripravka kako ne bi pogoršali

proljeve uslijed dodatnog opterećenja oštećene sluznice. Većina komercijalnih semielementarnih i elementarnih pripravaka zbog razgrađenih hranjivih tvari ima nešto višu osmolarnost pa ih je potrebno uvoditi vrlo postupno, ovisno o stanju djeteta i toleranciji. Pripravci se uvode razrijeđeni vodom kroz tjedan dana i to prvo povisujući volumen pa tek onda koncentraciju pripravka (22, 23).

Važan je i put primjene dijetetskog pripravka. Ukoliko se radi o teško pothranjenom dojenčetu ili ukoliko ne podnosi peroralni unos, primjenjujemo prehranu razrijeđenim elementarnim pripravkom putem nazogastrične sonde kontinuirano kroz 24 sata, u vrlo sporom protoku preko enteralne pumpe. Ako se proljev nastavi moguće je kako se radi o intoleranciji monosaharada kada je potrebno uvesti *moduliranu prehranu* (19, 22).

Ukoliko i tada izostane odgovor na primijenjeni režim enteralne prehrane indicirana je *totalna parenteralna prehrana*. Nakon što uslijedi inicijalni oporavak potrebno je ponovo pokušati s enteralnom primjenom i to po principu kao kod inicijalnog uvođenja. U slučaju teške kliničke slike u dojenčeta koje je u stanju atrofije kada nemamo vremena za postupno uvođenje enteralnih pripravaka opravdano je odmah primijeniti kombinirani pristup enteralne i parenteralne prehrane. Nakon inicijalnog oporavka potrebno je ponovo postupno prevođenje na enteralni unos, usporedno smanjujući parenteralni. Odluku o totalnoj parente-



Slika 2. Postupnik dijetetske terapije u dojenčadi s kroničnim proljevom

ralnoj prehrani ne smijemo donositi odluku zbog brojnih mogućih komplikacija intravenske primjene, cijene otopina te u konačnici ponovo naglašavajući činjenicu kako odsustvo hrane u lumenu crijeva podržava atrofiju sluznice i time kronični proljev. Zbog nemogućnosti da se enteralnom prehranom prekine začarani krug proljeva, malapsorpcije i malnutricije, u nekoliko postotaka oboljele dojenčadi nužna je višemjesečna parenteralna prehrana (Slika 2) (31, 52, 53, 56).

Dojenčad s kroničnim proljevom i malnutricijom pod rizikom su za ra-

zvoj manjka vitamina A, folne kiseline, bakra, selena a poglavito cinka stoga je *nadoknada mikronutrijenata i vitamina* dio nutritivne potpore, pogotovo kod teško pothranjene djece. Manjak svakog od ovih elemenata može imati negativan učinak na imunološki sustav i oporavak crijevne sluznice. Najveći rizik postoji za manjak cinka zbog gubitaka uslijed lezije sluznice crijeva stoga se preporuča empirijska nadoknada u sve djece s kroničnim proljevom i malnutricijom (59). Randomizirane studije i meta-analize dokazale su umjerenu učinkovitost određenih sojeva probiotičkih kultura u liječenju i prevenciji akutnog ali i protražiranog proljeva, na prvom mjestu LGG kultura u rotavirusnom proljevu (12, 16, 60, 61). Za razliku od toga, uloga antibiotika je za sada nedovoljno razjašnjena stoga nema jasnih preporuka za njihovu primjenu. Konačno, do danas nema dovoljno znanstvenih dokaza koji bi opravdali primjenu antimotilitetnih lijekova u dojenčadi s kroničnim proljevom.

Zaključno, možemo reći kako je kronični, a pogotovo tvrdokorni dojenački proljev i danas dijagnostički i terapijski izazov za pedijatra. Radi se o teškom poremećaju prehrane koji se liječi pravilno odabranom, individualno prilagođenom prehranom. Djeca s tvrdokornim prolje-

vom često zahtijevaju dugotrajnu totalnu parenteralnu prehranu dok neki u konačnici i transplantaciju crijeva.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa. Author declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Liu L, Johnson HL, Cousens S et al, the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151-61.
- Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn J et al. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375 (9730):1969-87.
- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE, the WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147-52.
- Lozano R et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.
- Kotloff KL. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet* 2013; 382: 209-22.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46 (2): 81-122.
- Soriano-Gabarro M et al. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (1): 7-11.
- Guarino A, Winter H, Sandhu B, Quak SH, Lanata C. Acute gastroenteritis disease: Report of the FISPUGHAN Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55 (5): 621-6.
- AAP Policy. Managing Acute Gastroenteritis Among Children: Oral Rehydration, Maintenance, and Nutritional Therapy. *Pediatrics* 2004; 114: 507.
- D'Agostino J. Considerations in assessing the clinical course and severity of rotavirus gastroenteritis. *Clin Pediatr* 2006; 45: 203-12.
- Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Micetic-Turk D, Papadopoulou A, de Sousa JS, Sandhu B, Szajewska H, Weizman Z. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30 (1): 54-60.
- Dan WT, Greer FR From the American Academy of Pediatrics Clinical Report Committee on Nutrition; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *PEDIATRICS* 2010; 126: 1217-31.
- Guandalini S et al. Probiotics for children with diarrhea, an update. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 53-7.
- Hoekstra JH, Szajewska H, Zikri MA, Micetic-Turk D, Weizman Z, Papadopoulou A, Guarino A, Dias JA, Oostvogels B. Oral rehydration solution containing a mixture of non-digestible carbohydrates in the treatment of acute diarrhea: a multicenter randomized placebo controlled study on behalf of the ESPGHAN working group on intestinal infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 (3): 239-45.
- Isolauri E et al. Rationale for early feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 13-6.
- Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gioruszczak-Bialek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children. Updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38 (5): 467-9.
- Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K et al. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (2): 711.
- Binder HJ. Causes of chronic diarrhea. *N Engl J Med* 2006; 355: 236.
- Gibbons T, Fuchs GJ. Chronic enteropathy: clinical aspects. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007; 59: 89.
- Guandalini A. Prolonged diarrhoea. Etiology and pathogenesis. *Diarrheal Disease.* 38th Nestle Nutrition Workshop, 1996; 15-9.
- Guarino A, Spagnuolo MI, Russo S, Albano F, Guandalini S, Capano G, Cucchiara S, Vairano P, Liguori R, Casola A et al. Etiology and risk factors of severe and protracted diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 20 (2): 173-8.
- Kolaček S. Kronični dojenački proljev: primarno poremećaj prehrane. U: Kolaček S, Krznarić Ž (ur.) Parenteralna i enteralna prehrana u kliničkoj praksi. Zagreb: Znanje; 2000; 158-69.
- Lee WS, Boey CCM. Chronic diarrhoea in infants and young children: causes, clinical features and outcome. *J Pediatr Child Health.* 1999; 35: 260-3.
- Avery GB, Villavicencio O, Lilla JR, Randolph JG. Intractable diarrhoea in early infancy. *Pediatrics* 1968; 41: 712-22.
- Goulet OJ, Brousse N, Canioni D et al. Syndrome of intractable diarrhoea with persistent villous atrophy in early childhood: a clinicopathologic survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 151-61.
- Catassi C, Fabiani E, Spagnuolo MI, Barera G, Guarino A. Severe and protracted diarrhea: results of the 3-year SIGEP multicenter survey. Working Group of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29 (1): 63-8.
- Lebenthal E, Rossi TM. Pathogenic mechanisms of protracted diarrhea. *Adv Pediatr.* 1983; 30: 595-633.
- Sherman PM, Mitchell DJ, Cutz E. Neonatal Enteropathies: Defining the Causes of Protracted Diarrhea of Infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 16-26.
- Goulet O. Microvillus inclusion disease and epithelial dysplasia. In: Guandalini S. (ed.) *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* London: Taylor & Francis, 2004; 1-13.
- Murch S. Unusual enteropathies. *Pediatr Gastroenterol Endoscopy* 2001; 11 (4): 741-66.
- Pecache N, Patole S, Hagan R et al. Neonatal congenital microvillus atrophy. *Postgrad Med J* 2004; 80: 80.
- Canani RB, Terrin G. Recent Progress in Congenital Diarrheal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13 (3): 257-64.
- Schiller LR. Chronic diarrhea. *Gastroenterology* 2004; 127: 287-9.
- Vandenplas Y et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902-8.
- Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115 (6): 1119-28.
- Ochoa TJ, Salazar-Lindo E, Cleary TG. Management of children with infection-associated persistent diarrhea. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004; 15 (4): 229-36.
- Bhutta ZA, Nelson EA, Lee WS et al; Persistent Diarrhea Working Group. Recent advances and evidence gaps in persistent diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47 (2): 260-5.
- Pignata C, Guandalini S, Guarino A, De Vizia B, Capano G, de Ritis G. Chronic diarrhea and failure to thrive in an infant with Campylobacter jejuni. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984; 3 (5): 812-4.

Tablica 3. Pripravci za dijetetsko liječenje dojenčadi s kroničnim proljevom

Na bazi cjelovitih proteina soje

- cjeloviti proteini
- učinkoviti za 90% dojenčadi s IgE posredovanom alergijom
- ne podnosi ih 30-70% djece s ne-IgE posredovanom alergijom (nereaginski tip)

Ekstenzivni hidrolizati (semi-elementarne formule)

- di- i tri- peptidi vrlo male molekulske mase <1,5 kDa
- većina epitopa uništena
- podnosi ih 90% dojenčadi s alergijom na proteine kravljeg mlijeka
- *Alfare, Allernova, Aptamil Pregomin*

Elementarni pripravci

- smjesa aminokiselina
- nema epitopa
- za dojenčad s teškom kliničkom slikom i onu koja ne podnose ekstenzivni hidrolizat
- *Neocate*

39. Guarino A, De Marco G, Italian National Network for Pediatric Intestinal Failure. Natural history of intestinal failure, investigated through a national network-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 136-9.
40. Cohen SA, Hendricks KM, Mathis RK et al. Chronic nonspecific diarrhea: dietary relationships. *Pediatrics* 1979; 64: 402-5.
41. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006; 130: 1519-23.
42. Kleinman RE. Chronic nonspecific diarrhea of childhood. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2005; 56: 73.
43. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA et al. Characteristics of persistent diarrhea in a community-based cohort of young US children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 52.
44. Guarino A, Albano F, Canani RB, Bruzzese E. HIV, fatal rotavirus infection, and treatment options. *Lancet* 2002; 359: 74-8.
45. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.
46. Kolaček S. Food hypersensitivity in children. *Acta Med Croatica*. 2011; 65 (2): 155-61.
47. Mišak Z, Hojsak I. Alergija i probavni trakt. *Paediatr Croat* 2006; 50 (1): 81-6.
48. Hojsak I, Kljaić-Turkalj M, Misak Z, Kolacek S. Rice protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Nutr*. 2006; 25 (3): 533-6.
49. Martin M, Silveira TR, Grand R et al. Genetics of gastrointestinal and hepatobiliary disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 118-27.
50. Hoglund P, Holmberg C, Sherman P et al. Distinct outcomes of chloride diarrhoea in two siblings with identical genetic background of the disease: implications for early diagnosis and treatment. *Gut* 2001; 48: 724-7.
51. Martín MG, Turk E, Lostao MP et al. Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nat Genet* 1996; 12: 216-9.
52. Wedenoja S, Glund PH, Holmberg C. Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 477-85.
53. Hihnala S, Höglund P, Lammi L et al. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 369-74.
54. Martin MG, Wright EM. Congenital intestinal transport defects. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th, Walker, Goulet O, Kleinman RE et al (Eds), Ontario, BC Decker, 2004; 574-9.
55. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* 2003; 111: 931-43.
56. Lemale J, Coulomb A, Dubern B et al. Intractable diarrhea with tufting enteropathy: a favorable outcome is possible. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 734-6.
57. Montalto et al. Autoimmune enteropathy in children and adults. *Scan J Gastroenterol* 2009; 44 (9): 1029-36.
58. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008; 121 (1): 183-91.
59. Bhan MK, Bhandari N. The role of zinc and vitamin A in persistent diarrhea among infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 446-8.
60. Floch MH, Walker A, Madsen K et al. Recommendations for probiotic use - 2011 update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 168-71.
61. Hojsak I, Abdović S, Szajewska H, Milosevic M, Krznaric Z, Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010; 125: 1171.

Summary

CHRONIC DIARRHEA OF INFANCY

O. Žaja

Chronic, and especially prolonged diarrhea always should be considered a serious disease in infants, and therapy should be promptly started. A wide variety of problems can cause chronic diarrhea in infants, including functional and infectious causes as well as food allergies, heritable disorders of immune regulation, macronutrient digestion, mucosal barrier function, and transport. Regardless of the cause, evaluation and treatment of malnutrition is an important step in recovery. Nutritional support and provision of adequate hydration is of paramount importance to ensure optimal growth and should be introduced early with extensively hydrolyzed or amino-acid based infant formula. Sufficient calories should be provided to allow for catch-up weight gain. When oral intake is inadequate, continuous enteral feedings or parenteral nutrition may be necessary. Dissecting the underlying etiology and providing targeted therapy should await nutritional rehabilitation. A correct diagnosis will allow a successful treatment in some cases (e.g., multiple food intolerance). In other patients (e.g., those with autoimmune enteropathy or congenital enterocyte abnormalities) PN is essential for survival. Small bowel transplantation has been undertaken in the setting of neonatal enteropathies with promising results in a limited number of subjects. Major advances have been made in understanding the molecular basis of these diseases that resulted in new classification of congenital diarrheal diseases that has been proposed recently. The value of identifying an underlying etiology of chronic protracted diarrhea is that it allows improved counseling of parents, families, referring physicians and other health care professionals about long-term prognosis and therapeutic options

Descriptors: CHRONIC DIARRHEA, INFANCY, NUTRITION INTERVENTION, HYDROLYSATE FORMULAS, CONGENITAL DIARRHEA

Primljeno/Received: 11. 2. 2014.

Prihvaćeno/Accepted: 25. 3. 2014.