

· 短篇论著 ·

以生长迟缓为主要表现的乳糜泻1例并文献复习

王凤雪 乔 玉 李桂梅 商晓红*

山东第一医科大学附属省立医院东院儿内科 (山东 济南 250021)

【摘要】目的 探讨以生长迟缓为主要表现的乳糜泻患儿的诊疗策略。**方法** 回顾分析一例以生长迟缓为主要表现,最后确诊为乳糜泻的病例临床资料,并以“生长迟缓/矮小症/乳糜泻”“celiac disease, gluten free diet”为检索词,检索并复习相关文献。**结果** 女性患儿,因生长迟缓2年余,腹泻50余天入院,就诊年龄3岁5个月,确诊为“乳糜泻”,就诊时身高83.2cm(SDS=-4.13),经去麸质饮食治疗13个月身高增长至97cm(SDS=-2.3),且腹泻症状、相关的实验室指标明显好转。**结论** 乳糜泻可伴有严重的生长迟缓。生长迟缓,尤其伴腹泻、腹胀时一定要注意排除乳糜泻,无麸质饮食可明显改善乳糜泻患儿的生长速度。

【关键词】 乳糜泻; 生长迟缓; 生长激素缺乏症; 去麸质饮食

【中图分类号】 R725.8

【文献标识码】 D

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.06.002

A Case of Celiac Disease with Growth Retardation as the Main Manifestation and Literature Review

WANG Feng-xue, QIAO Yu, LI Gui-mei, SHANG Xiao-hong*

Department of Pediatrics, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China

Abstract: Objective To investigate the diagnosis and treatment strategy of children with celiac disease (CD) whose main manifestation is growth retardation. **Methods** The clinical data of a girl with CD presenting with growth retardation was retrospectively analyzed. The relevant literature was retrieved and reviewed with the keywords of "growth retardation/dwarfism/celiac disease/glutamate free diet". **Results** The female child, visited the doctor because of growth retardation for more than two years and diarrhea for more than 50 days, aged 3 years and 5 months old was diagnosed with CD. Her height was 83.2 cm (SDS=-4.13) at the time of treatment. After 13 months of treatment with gluten free diet, her height increased to 97 cm (SDS=-2.3). And her diarrhea symptoms and related laboratory indicators improved significantly. **Conclusion** CD may be accompanied by severe growth retardation. Children with short stature, especially with diarrhea and abdominal distension, should pay attention to consider the possibility of CD. Gluten free diet can significantly improve the growth rate of children with CD.

Keywords: Celiac Disease; Growth Retardation; Growth Hormone Deficiency; Gluten Free Diet

乳糜泻(celiac disease, CD)是遗传易感个体摄入含麸质蛋白及其相关醇溶蛋白后,引起的以小肠受累为主、可累及全身系统的自身免疫性疾病^[1]。临床表现主要分为肠内表现及肠外表现两大类。前者主要包括间歇性腹泻、腹胀、便秘、腹痛;后者主要表现为生长迟缓、体重不增、贫血、代谢性骨病、肝酶升高等^[2]。现报道1例以生长迟缓为主要表现,经去麸质饮食(gluten free diet, GFD)治疗后身高得到明显改善的乳糜泻病例,并进行简单的文献复习,旨在提高广大儿科内分泌医师对CD的认识,并提高大家对生长迟缓的规范诊疗意识。

1 临床资料

患儿,女,3岁5月,因“生长迟缓2年余,腹泻50余天”于2021年4月我院儿科内分泌科就诊。家长诉患儿婴儿期身高增长速度正常,1岁左右停母乳,辅食以“米粥、面糊”等为主,自添加辅食后开始身高增长速度较同年龄儿童缓慢。入院前50余天患儿无明显诱因出现腹泻,初起大便糊状,无脓血,每日4~5次,伴腹胀,无呕吐、无发热、无腹痛,当地医院查大便常规示轮状病毒阳性,予对症治疗多次复查大便常规及轮状病毒均正常,但大便次数仍多。患儿入院时大便约每日1~2次,初为糊状便,后为稀水便,伴腹胀。既往史、个人史、家族史无特殊。患儿父亲身高178.5cm、母亲身高164cm,家族无男性<160cm,女性<150cm。否认家族遗传病史及传染病史。

患儿体格检查:身高83.2cm(SDS=-4.13),体重10kg, BMI 14.4kg/m²,匀称性矮小,皮下脂肪约4mm。胸廓对称,双侧乳房B1期,腹略膨隆,触之软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及。女性外阴,外阴无色素沉着,PH1期,心肺腹查体无异常,余无特殊。

辅助检查:(1)内分泌激素检测:甲状腺功能检测、肾上腺功能、性激素水平均正常;生长激素(growth hormone, GH)刺激试验(精氨酸+左旋多巴刺激):GH峰值7.32ng/mL,胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 36.10ng/mL(低于正常);25羟维生素D 8.91ng/mL(低于正常)。(2)一般化验检查:血常规:血红蛋白86g/L,余无异常;肝功、肾功、心肌酶、大便常规+大便培养+大便轮状病毒检测、吸入+食入过敏源检测均正常。(3)影像学检查:心电图、心脏超声、子宫卵巢超声、垂体核磁共振均正常;腹部超声:肝胆胰脾双肾正常,腹腔肠胀气;左手正位片符合1.5-2岁骨龄表现;全脊柱正侧位片示轻度脊柱侧弯。(4)其他检查:染色体:46, XX;遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析检测、尿有机酸检测正常。乳糜泻抗体定量六项见表1。乳糜泻相关基因:HLA-DQ2/DQ8基因检测:HLA-DQ2.2阳性,HLA-DQ2.5阳性,HLA-DQ8阴性,HLA-DQ2.2/DQ2.5的β亚单位阳性(样本基因组中含有编码HLA-DQ2/DQ8的基因)。临床诊断:乳糜泻。

治疗及随访:患儿乳糜泻抗体定量检查结果阳性后即开始GFD,腹泻腹胀症状立即消失。出院后13个月期间随访3次,患儿第13个月随访时身高增长13.8cm,身高标准差由初诊时-4.13,增高至-2.30。精神运动发育同健康同龄儿童。具体临床随访信息见表2。

2 讨论

乳糜泻(CD)是一种慢性自身免疫性肠病,可由小麦、大麦或黑麦的贮藏蛋白质(主要是麸质蛋白及相关醇溶蛋白,俗称面筋)引发^[3],且受机体免疫反应以及环境和遗传因素相互作用的影响^[4],其临床表现广泛多样。在儿童,20世纪90年代以前,乳

【第一作者】王凤雪,女,住院医师,主要研究方向:儿科内分泌及遗传代谢性疾病的诊疗。E-mail: fxuewang1016@163.com

【通讯作者】商晓红,女,主任医师,主要研究方向:儿科内分泌及遗传代谢性疾病的诊疗。E-mail: 18053157315@163.com

表1 患儿初诊及GFD治疗后乳糜泻抗体定量

	初诊	GFD3.5月	参考范围
抗组织谷氨酰胺转移酶抗体IgA	>300	145.58	0.00-20.00 U/ml
抗组织谷氨酰胺转移酶抗体IgG	117.17	121.4	0.00-20.00 U/ml
抗肌内膜抗体IgA	>300	150.47	0.00-20.00 U/ml
抗肌内膜抗体IgG	116.6	1.02	0.00-20.00 U/ml

GFD: gluten free diet 去麸质饮食。

糜泻被认为是一种罕见疾病且主要限于西欧儿童，但是随着血清学检测技术水平的不断提高，人们发现乳糜泻具有广泛的发病人数，目前在欧洲、美国及澳大利亚，儿童乳糜泻的患病率约3/1000-13/1000，在北非、中东和南亚的人群中也常有报道^[5]。既往观点认为，CD往往与其他自身免疫性疾病共同发生，如糖尿病、肠易激综合征、某些神经系统疾病等，且CD的诊断仅适于具有明显吸收不良和胃肠道表现的患者，包括腹胀、腹痛、慢性腹泻、便秘、恶心和呕吐等。但是，随着对CD认识的不断加深，发现许多CD患者肠道症状不典型，甚至以肠外症状为主要表现，如生长迟缓、体重不增、缺铁性贫血、骨代谢异常等。且有文献报道，生长迟缓可以是乳糜泻唯一的临床表现，且占有身材矮小的非内分泌原因的19-59%^[6-9]。

C D 诊断的金标准是小肠病理活检结合血清学抗体检测即抗组织谷氨酰胺转移酶抗体(anti-tissue transglutaminaseantibodies, anti-TTG)、抗肌内膜抗体(endomysiumantibodies, EMA)^[10]，但是根据2012年欧洲儿科胃肠病肝病与营养学会(ESPGHAN)指南建议，抗TTG抗体滴度高(超过临界值的10倍)、检测EMA、HLA-DQ2/HLA-DQ8阳性以及提示CD的体征/症状的儿科患者可以跳过十二指肠活组织检查^[4]，但是由于各地区血清学抗体检测的准确性不同，2012年ESPGHAN标准未能得到广泛推广，目前的诊断标准仍基于“五选四”标准^[11]：(1)典型体征和症状(腹泻和吸收不良)；(2)抗体阳性；(3)HLA-DQ2和/或HLA-DQ8阳性；(4)肠道损伤(即绒毛萎缩和轻微病变)；(5)对GFD的临床反应；以上5项中符合4项者即可诊断CD^[6,10]。本例患儿，虽然没有小肠绒毛的病理性诊断结果，但是不管是按照2012欧洲标准，还是按照目前的“五选四”标准，均符合CD诊断。

本例患儿主要表现为自添加辅食后出现的生长迟缓，而肠道症状病史仅有50余天，且系由轮状病毒感染诱发，这与我们传统上认识的乳糜泻有所不同。因本患儿就诊主诉是生长迟缓，故针对重度矮小症所做的检查，如内分泌激素检查发现同时存在部分性生长激素缺乏症，既往文献中也曾分析乳糜泻引起的生长迟缓可能与GH轴异常有关系^[12]，分析其生长激素缺乏的可能机制与以下方面有关：首先，患儿乳糜泻发病后，肠道近端的粘膜损伤和脂肪吸收障碍会导致营养吸收受损^[2]，进而出现GH-IGF-1轴的功能异常^[13]；其次，研究发现乳糜泻患儿体内的抗脑垂体抗体滴度明显高于正常儿童^[7,14,15]，而抗脑垂体抗体对某些垂体激素分泌具有抑制作用，被证实是某些生长激素缺乏症、促肾上腺皮质激素缺乏症的主要诱因；再次，乳糜泻作为一种自身免疫性疾病，发病后可致机体分泌多种细胞因子如白介素-6、白介素-1、肿瘤坏死因子-α等^[16]，此类细胞因子可以降低肝脏细胞膜表面的生长激素受体活性，使得生长激素相对抵抗，进而IGF-1分泌减少，从而干扰GH-IGF-1轴功能^[7]。此上种种原因均可导致患儿出现生长迟缓。

对于CD的治疗，目前公认的治疗方案是GFD。GFD除可以改善腹泻腹胀等肠道症状，还可以从多个途径改善生长迟缓。研究发现GFD可显著改善患儿身高增长速度^[17]，考虑可能与GFD后患儿营养吸收障碍改善有关，同时GFD可以逆转CD患儿GH-IGF-1轴功能，进而明显改善生长速度出现追赶生长^[6,18]，同时目前还有文献指出，对于生长迟缓的CD患儿，内分泌激素检查如伴有生长激素

表2 患儿主要临床信息时间表

随访时间	初诊	GFD 3.5月	GFD 10月	GFD 13月
身高cm(SDS)	83.2(-4.13)	88.3(-2.8)	94(-2.3)	97(-2.3)
体重kg(BMI kg/m ²)	10(14.4)	11.8(15.1)	13.5(15.3)	13.5(14.3)
肠道症状(腹泻、腹胀)	有	无	无	无
IGF-1 ng/mL	36.1	90.6	/	107.5
ViD-T ng/mL	8.91	4.07	/	22.84
Hb g/L	86	↓100	/	112

GFD: gluten free diet 去麸质饮食；IGF-1: 胰岛素样生长因子-1；

ViD-T: 25羟维生素D；Hb: 血红蛋白

缺乏症，只有明确GFD治疗1-2年，矮小不能有效改善的情况下，在GFD的前提下可考虑给以GH治疗^[19]。本例患儿经GFD治疗后，随访13个月身高增长13.8cm，明显高于同年龄正常儿童的生长速度，提示GFD治疗效果较理想,这之前既有的研究结果类似^[20]。

综上所述，乳糜泻患儿可存在严重的生长迟缓，对于生长迟缓的患儿，辅助检查不应拘泥于内分泌激素检测，即使肠道症状不典型也需要警惕乳糜泻可能，一旦确诊即需立即给予GFD治疗，同时监测其生长速度，且需定期复查乳糜泻抗体以了解无麸质饮食的治疗效果。矮小症病因复杂多样，只有明确病因诊断，才能给予最恰当的治疗。

参考文献

- [1]李礼,侯新琳,姜毅.儿童乳糜泻筛查与预后研究进展[J].中华实用儿科临床杂志. 2019; 34(15): 5.
- [2]Laurikka P, Nurminen S, Kivela L,et al.Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease:Early Detection for Better Long-Term Outcomes[J]. Nutrients. 2018; 10(8).
- [3]Setavand Z,Ekramzadeh M,Honar N.Evaluation of malnutrition status and clinical indications in children with celiac disease:a cross-sectional study[J].BMC Pediatr. 2021; 21(1): 147.
- [4]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].J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(1): 136-160.
- [5]耿岚岚,林文浩.儿童乳糜泻[J].中国实用儿科杂志. 2021; 36(4): 261-265.
- [6]Jericho H,Guandalini S.Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children[J].Nutrients. 2018; 10(6).
- [7]Witkowska-Sedek E,Labochka D,Majcher A,et al.The pre-treatment characteristics and evaluation of the effects of recombinant human growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency and celiac disease or inflammatory bowel disease[J].Cent Eur J Immunol. 2018; 43(1): 69-75.
- [8]Hashemi J,Hajiani E,Shahbazin HB,et al.Prevalence of celiac disease in Iranian children with idiopathic short stature[J].World J Gastroenterol. 2008; 14(48): 7376-7380.
- [9]Nardecchia S,Auricchio R,Discepolo V,et al.Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children:Clinical Features and Mechanisms[J].Front Pediatr. 2019; 7: 56.
- [10]Caio G,Volta U,Sapone A,et al.Celiac disease:a comprehensive current review[J].BMC Med. 2019; 17(1): 142.
- [11]Zahid Ijaz Tarar,Muhammad Usman Zafar,Umer Farooq,et al.The Progression of Celiac Disease, Diagnostic Modalities, and Treatment Options[J]. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. 2019; 9: 1-8.
- [12]Nurminen S,Kivela L,Taavela J,et al.Factors associated with growth disturbance at celiac disease diagnosis in children:a retrospective cohort study[J].BMC Gastroenterol. 2015; 15: 125.
- [13]Valitutti F,Trovato CM,Montuori M,et al.Pediatric Celiac Disease: Follow-Up in the Spotlight[J].Adv Nutr. 2017; 8(2): 356-361.
- [14]Khater D.Endocrinopathies in celiac disease:When the endocrinologist sees what is invisible to the gastroenterologist[J].Acta Biomed. 2018; 89(1): 117-121.
- [15]Delvecchio M,De Bellis A,Francavilla R,et al.Anti-pituitary antibodies in children with newly diagnosed celiac disease: a novel finding contributing to linear-growth impairment[J].Am J Gastroenterol. 2010; 105(3): 691-696.
- [16]Freeman HJ.Endocrine manifestations in celiac disease[J].World J Gastroenterol. 2016; 22(38): 8472-8479.
- [17]Sansotta N,Guandalini S,Romano S,et al.The Gluten Free Diet's Impact on Growth in Children with Celiac Disease in Two Different Countries[J]. Nutrients. 2020; 12(6).
- [18]Street ME,Volta C,Ziveri MA,et al.Changes and relationships of IGFS and IGFBS and cytokines in coeliac disease at diagnosis and on gluten-free diet[J].Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68(1): 22-28.
- [19]Diletta Giovanele,Cristina Meazza,Giuliana M,et al.The Prevalence of Growth Hormone Deficiency and Celiac Disease in Short Children[J].Clinical Medicine & Research. 2006; 4(3): 180-183.
- [20]Soliman AT,Laham M,Jour C,et al.Linear growth of children with celiac disease after the first two years on gluten- free diet:a controlled study[J].Acta Biomed. 2019; 90(8-S): 20-27.

(收稿日期: 2022-10-25)

(校对编辑: 姚丽娜)