

LITTERATUR

1. Flynn CJ, Danjoux C, Wong J et al. Two cases of acrometastases to the hands and review of the literature. *Curr Oncol* 2008;15:365-67.
2. Kerin R. The hand in metastatic disease. *J Hand Surg* 1987;12A:77-83.
3. Madjidi A, Cole P, Laucirica R. Digital acrometastasis: a rare initial sign of occult pulmonary squamous cell carcinoma. *J Plast, Reconstruct Aesthet Surg* 2009;62:365-7.
4. Baumhoer D, Jundt G. Tumours of the hand: a review on histology of bone malignancies. *J Hand Surg Eur* 2010;35:354-61.
5. Plotkine E, Coscas R, Guigui P. Digital metastasis of a nasopharyngeal carcinoma: a surgical trap. *Chirurgie Main* 2008;27:187-90.
6. Sundhedsstyrelsen. Bekendtgørelse om pakkeforløb for sarkomer i knogle og bløddele, 26. august 2009. <http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/Kraeftbehandling/Pakkeforloeb/beskrivelser/Pakkeforloeb%20for%20kr aeft%20i%20knogle%20og%20bløddele%20060509.ashx> (16. jan 2011).
7. Sundhedsstyrelsen. Specialevejledning for ortopædisk kirurgi, 20. oktober 2010. http://www.ortopaedi.dk/fileadmin/bestyrelse/dokumenter/speciale-planlaegning2010/Specialevejledning_-_ortopaedisk_kirurgi_oktober_2010.pdf (16. jan 2011).
8. Sobanko JS, Dagum AB, Davis IC et al. Soft tissue tumors of the hand. *Dermatol Surg* 2007;33:771-85.
9. Plate AM, Steiner G, Posner MA. Malignant tumors of the hand and wrist. *J Am Acad Orthopaed Surg* 2006;14:680-92.
10. Hsu C, Hentz VR, Yao J. Tumours of the hand. *Lancet Onco* 2007;8:157-66.
11. Sjøe N, Jensen NV. Ganglion – seneknude på hånd og håndled. *Ugeskr Læger* 2007;169:1303-5.
12. O'Connor M, Bancroft LW. Benign and malignant cartilage tumors of the hand. *Hand Clinics* 2004;20:317-23.
13. Bovée JVM, van der Heul RO, Taminiau AHM et al. Chondrosarkoma of the phalanx: a locally aggressive lesion with minimal metastatic potential. *Cancer* 1999;86:1724-32.
14. Tos P, Artiaco S, Linari A et al. Chondrosarkoma in the distal phalanx of an index finger: clinical report and literature review. *Chirurgie Main* 2009;28:265-9.
15. Fowble VA, Pae R, Vitale A et al. Osteosarkoma of the hand, one case and a literature review. *Clin Orthopaed Related Res* 2005;440:255-61.
16. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(suppl):1588-94.
17. Kerin R. Metastatic lesions of the hand. *J Bone Joint Surg* 1983;65:1331-5.
18. Sjøe N, Jensen NV, Dahlin L et al. Håndens akutte infektioner. *Ugeskr Læger* 2009;171:1189-93.

Udredning af barnet med kronisk diare

Anders Pærregård

Symptomer fra tarmen ignoreres sjældent af vores børnefamilier, og forstyrrelser i afføringens kvalitet og kvantitet, herunder diare, er en hyppig henvendelsesårsag i almen praksis og på landets børneafdelinger. Børn med kronisk diare (KD) er en mere heterogen patientgruppe med et mindre patientvolumen end børn med akut diare. Af samme grund er oversigtslitteraturen om emnet mere sparsom, og man er i reglen henvist til at søge viden inden for de enkelte specifikke årsager. I ulande er KD en væsentlig årsag til såvel morbiditet som mortalitet hos mindre børn. KD hos børn i ilande, som denne statusartikel omhandler, udgør en anderledes klinisk problematik med meget lav mortalitet, som stort set er isoleret til visse alvorlige kongenitte malabsorptionstilstande.

KD defineres ofte som diare (≥ 3 løse eller vandige afføringer dagligt) i > 14 dage, idet afføringen almindeligvis normaliseres inden for 1-2 uger efter akut gastroenteritis. Årsagerne til KD i pædiatrien er mangfoldige. De fleste børn vil vise sig at fejle noget harmløst eller velkendt, men inden for de seneste årtier er der beskrevet en række alvorlige, om end enkeltvis meget sjældne tarmsygdomme. Vi har fået ny viden om kongenitte defekter i enterocytters mikroanatomi (f.eks. kongenit mikrovillus-atrofi [1] og *tuff-ting* enteropati [1]), transport- og enzymfunktioner (f.eks. kongenit Na^+ - og Cl^- -diare [2]) og kongenit interleukin-10-mangel [3], der kan forårsage neonatal Crohns sygdom – for blot at nævne nogle eksem-

pler. En del af disse sygdomme er karakteriseret molekylærbiologisk og genetisk. Patienter med disse sygdomme er en spændende udfordring for specialafdelingerne, men andre vil sjældent møde dem. I primærsektoren og på landets almindelige børneafdelinger er det andre årsager til KD, som dominerer, og den praktiske udredning af børn med KD bør indrettes pragmatisk herefter. I denne statusartikel fokuseres der primært på disse patienter.

ER DIAGNOSEN KORREKT?

Det er klogt at være skeptisk. Særligt hos spædbørn kan den normale løse afføring fejltolkes som diare. Børn, der ammes, har generelt hyppigere og løsere

STATUSARTIKEL

Børneafdelingen,
Hvidovre Hospital



Spædbarn med diare. (Billedet bringes med forældrenes tilladelse).

afføringer end børn, der ernæres med modermælks-erstatning [4], og i spædbarnalderen kan diagnosen KD derfor være usikker. Bleen bør inspiceres, og der kan ved tvivl aftales symptomdagbog for at objektivisere problemet. Fra etårsalderen vil 85% af børnene have 1-2 formede afføringer dagligt [5].

VISITATION

Er barnet tydeligvis alvorlig sygt, er der egentlig ingen grund til udredning i primæssektoren, og det kan være mere hensigtsmæssigt at henvise akut eller subakut til en børneafdeling eller evt. til en praktiserende speciallæge. Er barnet derimod relativt upåvirket, kan man begynde med udredning i primærsektoren, evt. efter en observationsperiode for at sikre diagnosen.

DE MEST ALMINDELIGE ÅRSAGER TIL KRONISK DIARE I ILANDE

Infektiøse årsager

KD hos immunkompetente personer i ilande skyldes normalt ikke infektioner, fraset sjældne tilfælde med *Clostridium difficile* [6] eller *Giardia lamblia* (= *Giardia duodenalis*) [7]. Der er derfor ikke grund til at undersøge almindelige børn for andre mikrober end disse. Børn er ofte asymptomatiske bærere af mikroorganismer, som ikke er en del af den normale tarmflora, f.eks. intiminproducerende *Escherichia coli* eller den kontroversielle *Dientamoeba fragilis*. Disses betydning for KD hos børn er særdeles tvivlsom. Derfor vil man nemt blive forvirret i sin diagnostik, hvis man unødvendigt undersøger for bredt i sin fæcesdiagnostik. *C. difficile*-infektioner synes at tiltage i hyppighed, men om det også gælder i forbindelse med KD er usikkert. Diagnosen stilles ved fæcesdyrkning og analyse i toksin-assay. Man skal huske, at *C. difficile* er en del af den normale tarmflora i de første 1-2 leveår. KD pga. *G. lamblia* er derimod aftaget i hyppighed på trods af danskernes stigende rejselest. Diagnosen stilles ved fæcesmikroskopi eller polymerasekædereaktion. Mikroskopi af tyndtarmsbiopsi eller duodenalsaft er ikke bedre end simpel fæcesundersøgelse [8].

Allergisk betinget diare

Komælksallergi er den dominerende årsag til allergisk betinget KD [9] hos småbørn og forekommer især blandt børn med atopisk sygdom, typisk atopisk dermatitis. Komælksallergi overdiagnosticeres formentlig ofte og er derfor en mere sjælden årsag til KD, end mange forældre og læger antager. Hudpricktest for komælksprotein kan være positiv, men ofte er gentagen elimination og provokation med symptomregistrering nødvendig for at stille diagnosen. Pro-

gnosen er god, idet tolerans for komælk ofte genvindes inden for 1-2 år. Komælksallergi kan også forårsage mere sjældne kliniske tilstande, der også ledsages af KD, såsom villusatrofi med malabsorption, eosinofil gastroenteritis og allergisk spædbarnskolitis [9].

Toddler's diare

I alderen fra et halvt år til 5-6-år har en mindre gruppe ellers normale småbørn en meget kort tarmpassagetid, der giver sig udslag i løse, vandige afføringer uden påviselig årsag (*the pea and carrot syndrome*) [10]. Dette kliniske billede ses typisk hos et upåvirket barn i normal trivsel og er således en eksklusionsdiagnose.

Colon irritable

De funktionelle tilstande hos børn med abdominalsymptomer er særdeles hyppige. De er for nylig klassificeret iht. de såkaldte Rom II- og III-kriterier [11] – herunder colon irritable med KD, der overvejende ses hos teenagere. Undertiden er der tale om forbigående postinfektøst udløst diare.

Generel malabsorption

Malabsorption hos børn skyldes hyppigst cøliaki. Tidligere tiders typiske kliniske præsentation hos småbørn med klassisk malabsorption ses efterhånden sjældent, og en del patienter med cøliaki har ikke diare, men lider i stedet af mangeltilstande eller væksthæmning. Analyse af cøliakiantistoffer i serum (transglutaminase-immunglobulin (Ig) A-antistofmåling med samtidig måling af total IgA er førstevalg) er en både følsom og specifik screeningsmetode. Diagnosen skal bekræftes med tyndtarmsbiopsi, som typisk vil vise klassiske forandringer med villusatrofi, krypthypertrofi og intraepiteliale lymfocytter. Nye kliniske retningslinjer for diagnosticering af cøliaki er under udarbejdelse af European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, og forventes publiceret i 2011.

Andre årsager til villusatrofi er sjældne: komælksallergi, kronisk giardiasis, immundefekter og post enteritis-syndrom [12]. Post enteritis-syndrom er en ufuldstændigt karakteriseret tilstand med KD og varierende grader af villusatrofi efter en akut diarepisode. Forekomsten i ilande har altid været lav [13] og synes at være aftaget betydeligt i de seneste årtier – i modsætning til i ulande, hvor post enteritis-syndrom og postinfektøst diare i mere bred forstand stadig medfører betydelig morbiditet og mortalitet. Eksokrin pancreasinsufficiens pga. cystisk fibrose er den næsthypigste årsag til generel malabsorption hos børn.



TABEL 1

Primær udredning af kronisk diare hos børn. Undersøgelser, der kan være relevante i almen praksis, hos speciallæge eller på børneafdeling.

Anamnese	Nylig infektion, rejser, familiære sygdomme, udløsende årsager, kosten
Objektiv undersøgelse	Ernæringstilstand, konstruktion af vækst-vægt-kurve
Observation	Symptomregistrering på skema
Blodanalyser	Hæmoglobin, albumin, CRP, sænkingsreaktion, jernstatus (MCV og ferritin), cøliakiantistoffer (transglutaminaseantistof), evt. RAST-test eller hudprøvetest for komælk (ved klinisk mistanke om komælksallergi). Gentest for laktosemalabsorption er kun relevant hos skolebørn
Fæcesprøver	Fæcesdyrkning og toksinassay for <i>Clostridium difficile</i> × 1-2, fæcesmikroskopi for <i>Giardia lamblia</i> × 3, fæcesmåling af calprotectin × 1
Andre undersøgelser	Laktosebelastning (evt. udført som pusteprobe)
Fødeemne prov./elim.	Gentagen elimination og provokation af konkret mistænkte fødeemner, typisk komælk (med symptomregistrering på skema)

CRP = C-reaktivt protein; MCV = middelfælcvolumen; RAST = radioallergisorbent.

Disakkaridmalabsorption

I praksis drejer disakkaridmalabsorption sig om patienter med arvelig betinget laktasemangel. Diagnosen stilles klassisk med laktosebelastning, idet blodglukoseværdier eller brintkoncentration i ekspirationsluften måles efter peroral indtagelse af opløst laktose. Hvis patienten af andre årsager skal tyndtarmsbioperes, kan aktiviteten af laktase (og andre disakkaridaser) måles i biopsien. I de senere år er brugen af genetisk testning blevet udbredt [14]. Tolkning af gentest for laktasemangel i relation til patientens symptomer og alder kan dog være vanskelig, da patienter med laktasemangel ganske vist vil have et abnormt gentestresultat fra undfangelsesøjeblikket, men der vil først udvikles symptomer på laktosemalabsorption hos dem senere i livet. Typisk vil der hos etniske danskere først udvikles symptomer i teenageårene eller tidlig voksenalder, mens der hos børn, der etnisk stammer fra Grønland, Mellemøsten eller Afrika, kan udvikles symptomer fra sen børnehaveller skolealder. Det må derfor frarådes at benytte gentestning til udredning af KD hos småbørn. Gentagen elimination og provokation med komælksprodukter kan støtte diagnosen, men muliggør ikke altid skelnen imellem komælksallergi og laktasemangel.

Arvelig sukrose-isomaltase-mangel er langt sjældnere og ses næsten udelukkende hos personer af grønlandsk afstamning.

Kronisk inflammatorisk tarmsygd

Forekomsten af kronisk inflammatorisk tarmsygd (IBD) (især morbus Crohn) blandt børn og unge er steget meget de seneste 20 år [15], og diagnosen IBD må overvejes hos større børn med KD. Fæcescalprotectin er en både følsom og ganske specifik screeningsmetode mhp. identifikation af patienter, der bør koloskoperes [16]. Ofte har disse børn også varierende grader af jernmangelanæmi, forhøjede fase-reaktanter og lav serumalbumin.



TABEL 2

Sekundær udredning af kronisk diare hos børn. Undersøgelser, der kan være relevante på en børneafdeling.

Undersøgelse	Information
Anamnese polyhydramnios i graviditet? debut neonatalt eller senere? tidligere tarmresektion?	Kongenit eller erhvervet baggrund
Øsofago-gastro-duodenoskopi med duodenalbiopsi histologisk undersøgelse analyse for disakkaridaseaktiviteter elektronmikroskopi	Sygdom lokaliseret til tyndtarmsmucosa
Fæceselastase	Eksokrin pancreasinsufficiens
Svedtest eller mutationsgenetisk undersøgelse	Cystisk fibrose
Koloskopi med biopsier til histologisk undersøgelse	Kronisk inflammatorisk tarmsygd
Udvidede mikrobiologiske analyser af fæces	Mistanke om trope sygdom eller immundefekt
Faste i 1-2 døgn (med intravenøs væske/ernæring)	Differentiering mellem sekretorisk og osmotisk diare
Måling af koncentration af Na ⁺ , H ⁺ , Cl ⁻ og HCO ₃ ⁻ i blod og fæces	Kongenit Na ⁺ - og Cl ⁻ -tabende diare
Måling af fedtabsorption gennem 3 døgn, kvantitativ vurdering af fedtmalabsorption Kvantitativ fæcesopsamling og registrering af fedtindhold i kosten	Kvantitering af fedtabsorption
Enterocytautoantistoffer i blod	Autoimmun enteropati
SeHCAT (selen-homocholsyre-aurin)-skanning	Galdesyremalabsorption
Glukosepustetest	Bakteriel overvækst i tyndtarm

DIAGNOSEN OG DET VIDERE FORLØB

Mange patienter kan udredes i primærsektoren, og man behøver ikke at foretage opfølgning (Tabel 1). Patienter med potentielle faresymptomer bør henvises til speciallæge/afdeling til nærmere udredning og opfølgning (Tabel 2). Enkelte patienter, som henvises til videre vurdering på en specialafdeling, vil vise sig at have en mere sjældne sygdom [17]. Der kan f.eks. være tale om korttarmssyndrom pga. tid-



FAKTABOKS

Udredning af børn med kronisk diare kan ofte påbegyndes i almen praksis.

Ved tilstedeværelse af faresignaler bør barnet videregives til en speciallæge eller en specialafdeling.

Faresignaler er: tydeligt vægttab, deviation på vækstkurven, blod i afføringen, anæmi, jernmangel, forhøjede værdier af inflammatoriske markører (C-reaktivt protein og/eller sænkingsreaktion) og perianale fissurer, hudlapper eller abscesser (mb. Crohn).

De hyppigste årsager er infektion, allergi, *toddler's* diare, colon irritabile, generel malabsorption (cøliaki), laktosemalabsorption og inflammatorisk tarmsygdom.

Andre årsager er sjældne, men mangfoldige og kræver udredning på en specialafdeling.

Malabsorptionssygdomme (typisk cøliaki), kronisk inflammatorisk tarmsygdom og sjældne diareesygdomme bør behandles og følges op på en specialafdeling.

ligere ekstensiv tyndtarmsresektion, immundefekter med usædvanlige tarminfektioner, sjældne enzym- eller transportdefekter (kongenit laktasemangel, glukose-galaktose-absorptionsdefekt, Na⁺- eller Cl⁻-tabende diareesyndromer), intestinal lymfangiektasi, abetalipoproteinæmi, andre årsager til eksokrin pankreasinsufficiens (f.eks. Schwachmanns eller Pearsons syndrom), eosinofil gastroenteritis, *tufting*-enteropati, fænotypisk diare eller ektodermal dysplasi med ledsagende malabsorption (*another*-syndromet). Den komplette liste er meget længere og udvides hele tiden.

Den primære udredning af KD hos børn er altså en opgave, der sagtens kan udføres med relativt simple diagnostiske metoder, hvoraf de fleste er tilgængelige i den primære sundhedssektor. Hos de fleste børn vil det vise sig, at der er en relativt ukompliceret forklaring på deres symptomer. Den sekundære udredning af patienter, hos hvem man efter primær screening må have mistanke om malabsorption, IBD eller anden kompliceret sygdom, bør foregå i pædiatrisk, gerne subspecialiseret gastroenterologisk, regime.

KORRESPONDANCE: Anders Pærregaard, Børneafdelingen 460, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre.

E-mail: anders.pærregaard@hvh.regionh.dk

ANTAGET: 15. marts 2011

FØRST PÅ NETTET: 2. maj 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Iancu TC, Manov I. Ultrastructural aspects of enterocyte defects in infancy and childhood. *Ultrastruct Pathol* 2010;34:117-25.
2. Wedenoja S, Höglund P, Holmberg C. Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:477-85.
3. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033-45.
4. Bekkali N, Moesker F, van Toledo L et al. Bowel habits in the first 24 months of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 30. jun (epub ahead of print).
5. Weaver LT, Steiner H. The bowel habit of young children. *Arch Dis Child* 1984;59:649-52.
6. Kim J, Smathers SA, Prasad P et al. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospital in the United States, 2001-2006. *Pediatrics* 2008;122:1266-70.

7. Hjelt K, Pærregaard A, Krasilnikoff PA. Giardiasis causing chronic diarrhoea in suburban Copenhagen: incidence, growth, clinical symptoms, and small intestinal abnormality. *Acta Paediatr Scand* 1992;81:881-6.
8. Pærregaard A, Hjelt K, Krasilnikoff PA. Comparative study of four methods for detecting giardiasis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:807-9.
9. Husby S. Food allergy as seen by the paediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:549-52.
10. Hyman PE, Milla PJ, Benning MA et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-26.
11. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
12. Greene PHE, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
13. Pærregaard A, Hjelt K, Christiansen L et al. Postenteritis enteropathy in infancy. *Acta Paediatrica Scand* 1990;79:1045-51.
14. Vestergaard EM, Troelsen J, Lange A. Laktoseintolerans. *Ugeskr Læger* 2008;170:3312-4.
15. Jakobsen C, Wewer V, Urne FU et al. Incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Danish children: still rising or levelling out? *J Crohn Colitis* 2008;2:152-7.
16. Fagerberg UL, Löf L, Myrdal U et al. Colorectal inflammation is well predicted in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:450-5.
17. Kleinmann RE, Sanderson IR, Goulet O et al, red. *Pediatric gastrointestinal disease*. Ontario: BC Decker Inc, 2008.