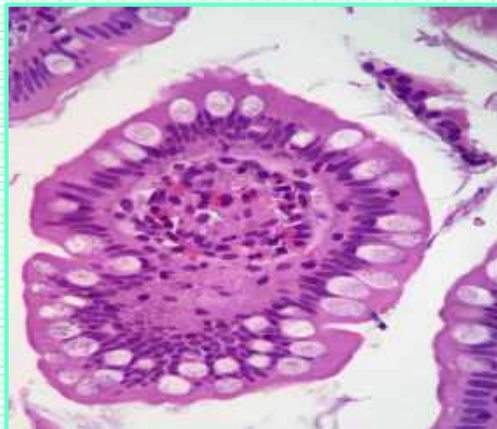
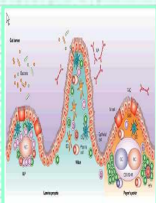


Zaburzenia Żołądkowo-Jelitowe w Zaburzeniach ze Spektrum Autyzmu. Warszawa, Polska, 11 czerwca 2016 r.



Dr Lenys González-Valles
Pediatra Gastroenterolog
LINCA, Meksyk
Sovenia, Wenezuela,
SAI, Stany Zjednoczone.

1/50



Krajowy Raport Statystyczny na temat Zdrowia

Nr 65, 20 marca 2013 r.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

National Health Statistics Reports

Number 65 ■ March 20, 2013

Changes in Prevalence of Parent-reported Autism Spectrum Disorder in School-aged U.S. Children: 2007 to 2011–2012

by Stephen J. Blumberg, Ph.D., Matthew D. Buziker, Ph.D., National Center for Health Statistics;
Michael D. Kogan, Ph.D., Maternal and Child Health Bureau;
Laura A. Schieve, Ph.D., National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities;
Jessica R. James, M.P.H., and Monica C. Lu, M.D., M.P.H., Maternal and Child Health Bureau

Abstract

Objectives—This report presents data on the prevalence of diagnosed autism spectrum disorder (ASD) as reported by parents of school-aged children (ages 6–17 years) in 2011–2012. Prevalence changes from 2007 to 2011–2012 were evaluated using cohort analyses that compare the consistency in the 2007 and 2011–2012 estimates for children whose diagnoses could have been reported in both surveys (i.e., those born in 1994–2005 and diagnosed in or before 2007).

Data sources—Data were drawn from the 2007 and 2011–2012 National Survey of Children's Health (NSCH), which are independent nationally representative telephone surveys of households with children. The surveys were conducted by the Centers for Disease Control and Prevention's National Center for Health Statistics with funding and direction from the Health Resources and Services Administration's Maternal and Child Health Bureau.

Results—The prevalence of parent-reported ASD among children aged 6–17 was 2.00% in 2011–2012, a significant increase from 2007 (1.16%). The magnitude of the increase was greatest for boys and for adolescents aged 14–17. Cohort analyses revealed consistent estimates of both the prevalence of parent-reported ASD and within-cohort stability over time. Children who were first diagnosed in or after 2008 accounted for much of the observed prevalence increase among school-aged children (ages 6–17). School-aged children diagnosed in or after 2008 were more likely to have milder ASD and less likely to have severe ASD than those diagnosed in or before 2007.

Conclusions—The results of the cohort analyses increase confidence that differential survey measurement error over time was not a major contributor to observed changes in the prevalence of parent-reported ASD. Rather, much of the prevalence increase from 2007 to 2011–2012 for school-aged children was the result of diagnoses of children with previously unrecognized ASD.

Keywords: autism prevalence • pervasive developmental disabilities • national estimates • State and Local Area Integrated Telephone Survey

Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a set of complex neurodevelopmental disorders that include autistic disorder, Asperger disorder, and pervasive developmental disorder not otherwise specified (1). Children with these ASD display mild to severe impairments in social interaction and communication along with restricted, repetitive, and stereotyped patterns of behaviors, interests, and activities. Diagnosis of ASD should be based on comprehensive behavioral evaluations, making diagnostic assessment complex and time-consuming.

ASD symptoms typically can be identified in children as young as 18 months (2), and the American Academy of Pediatrics recommends developmental screening of all children by age 24 months (3). Nevertheless, many children with ASD—especially those with early mild or limited social delays—may not be diagnosed until they are of school age, when parents become concerned about an inability to make friends and teachers notice difficulties with peer interactions (3). Formal diagnosis may not occur at this age because a need for clarity (such as ASD) is needed for



Wyniki

W oparciu o dane otrzymane od rodziców szacuje się, że zdiagnozowane zaburzenia ze spektrum autyzmu w latach 2011-2012 dotyczą 2,00% dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Te szacunkowe dane dotyczące rozpowszechnienia (1 na 50) są znacznie wyższe, niż szacunkowe dane (1,16%, lub 1 na 86) w przypadku dzieci w tej grupie wiekowej w 2007 r.

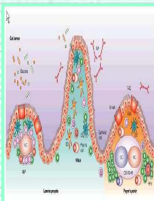
Stephen Blumberg i in.

Zmiany w rozpowszechnieniu zaburzeń spektrum autyzmu na podstawie zgłoszeń rodziców u dzieci w wieku szkolnym w Stanach Zjednoczonych: od 2007 do 2011-2012



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Centers for Disease Control and Prevention
National Center for Health Statistics





Krajowy Raport Statystyczny na temat Zdrowia

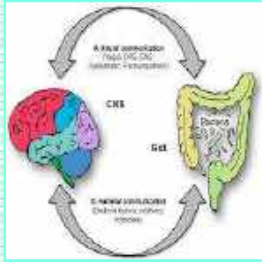
Nr 65, 20 marca 2013 r.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Centrum Kontroli Schorzeń i Zapobiegania szacuje, że:

- ◆ **U 1 na 68 dzieci** (lub 14,7 na 1000 ośmiolatków) w wielu społecznościach w Stanach Zjednoczonych wykryto zaburzenie ze spektrum autyzmu (ZSA).
- ◆ ZSA występują na przestrzeni wszystkich grup rasowych, etnicznych i społeczno-ekonomicznych.
- ◆ Nowe dane szacunkowe są o około 30 procent wyższe, niż poprzednie dane szacunkowe zgłoszone w 2012 r., według których u 1 na 88 dzieci (11,3 na 1000 ośmiolatków) wykryto zaburzenie ze spektrum autyzmu.
- ◆ Liczba dzieci, u których zidentyfikowano ZSA wahała się od **1 na 175 dzieci w Alabamie do 1 na 45 dzieci w New Jersey.**

1/68
Dzieci > 8
l.



Wstęp

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Schorzenia żołądkowo-jelitowe u dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu: Opracowanie agendy badań.
Fassano, A. i in. *Pediatrics* 2012; 130; S 160

Zmiany mikrobioty

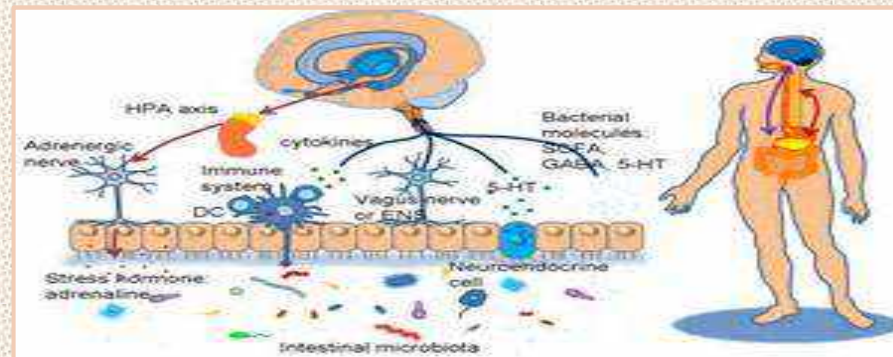
Przepuszczalność Jelitowa

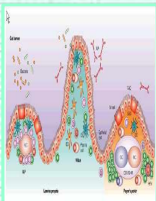
Zapalenie ściany jelita

Oś jelita- mózg
Podatna jednostka
Rozwój ZSA

Niewłaściwa reakcja immunologiczna
metabolicznych

Aktywacja specyficznych dróg

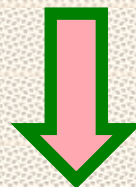


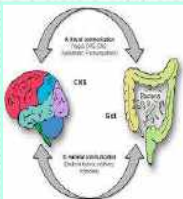


Wstęp

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Objawy żołądkowo jelitowe są powszechne u dzieci z ZSA, a ich częstotliwość rośnie w porównaniu z dziećmi neurotypowymi, zgodnie z najnowszymi doniesieniami.





Schorzenia żołądkowo-jelitowe u dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu: Opracowanie agendy badań.

Fassano, A. i in. *Pediatrics* 2012; 130; S 160

Raport na temat powszechności OŻJ w przypadku ZSA.

SUPPLEMENT ARTICLE

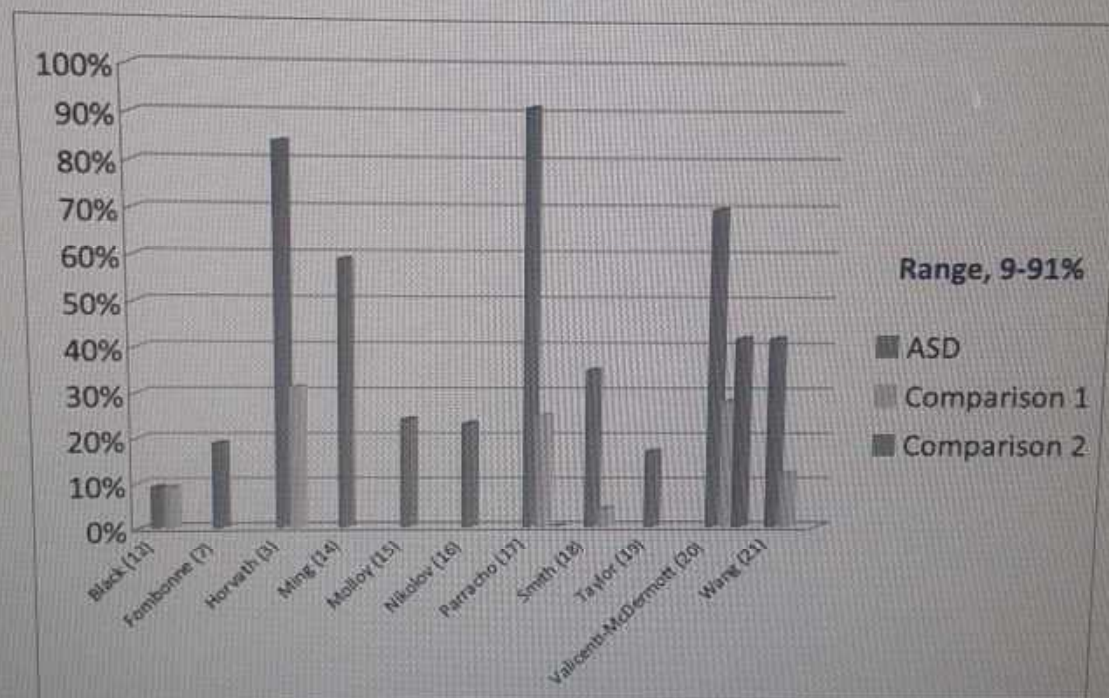
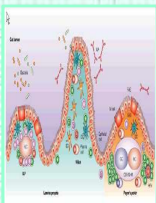


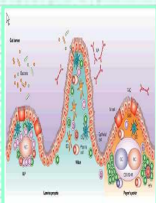
FIGURE 1
Reported prevalence of gastrointestinal disorders in children with ASD.



Wstęp

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- Valicenti-McDermott i in., 2006.
 - Horvath & Perman, 2002.
 - Levy i in., 2007.
 - Ming i in., 2008.
 - Buie i in., 2020
 - Bauman, 2010.

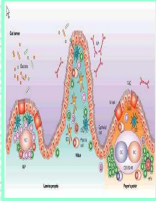


Wstęp

Objawy
żołądkowo-jelitowe
w autyzmie

70% dzieci z ZSA wykazuje objawy schorzeń zapalnych: zapalenia jelita krętego, grubego (HNL- z guzkowym przerostem limfoidalnym)...

- Horvath i in., 1999.
- Torrente i in., 2002
- Ashwood i in., 2004.
- González i in., 2006.
- Krigsman i in., 2010, 2012
- Fassano, A. i in. 2012
- Walker, Fortunato, González, Krigsman, 2013



Wstęp

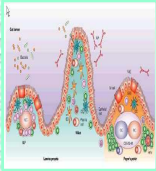
Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Nacieki zapalne związane z odbiegającym od normy profilem cytokin sprzyjającym stanowi zapalnemu, innym niż CD i UC

- D'Eufemia i in., 1996
- Furlano i in., 2001.
- Magistris i in., 2010.

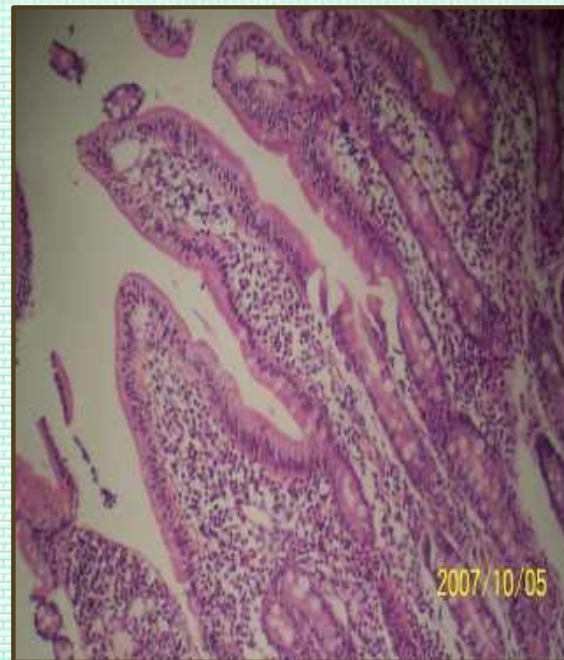
Zmiany mikroflory jelitowej

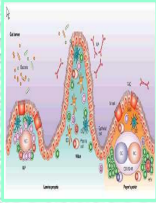
- Finegold i in., 2001.
- Finegold i in., 2002.
- Song i in., 2002.
- Finegold i in., 2008.
- Adam i in., 2011
- Williams i in., 2012



Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

AUTYZM POWIĄZANY Z ZAPALENIEM JELIT





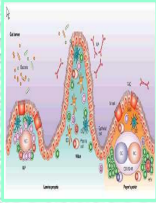
Autyzm powiązany z zapaleniem jelit i jego wpływ na funkcje mózgu

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- × Występuje wyłącznie w krytycznym okresie rozwoju neuronalnego podczas etapu przedszkolnego.
- × Istnieją dane świadczące o tym, że jest to „unikatowa cecha” stanu zapalnego, która nie tylko wpływa na funkcje neurologiczne, ale również na rozwój zachowania i proces poznawczy.

1. Walker S, Fortunato J, González L, Krigsman A PLOS ONE marzec 2013; (8) 3:1-14

2. Krigsman A, Teorie zależności osi jelita-mózg. Robaki, w zaburzeniach rozwojowych u dzieci. Jelita i zachowania, 2013, (2) 27-46.



Autyzm powiązany z zapaleniem jelit i jego wpływ na funkcje mózgu

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Cechuje się:

- × Zniszczeniem kosmków jelitowych i komórek nabłonka jelita BB, w wyniku czego dochodzi między innymi do: złego wchłaniania jelitowego, niedoborów disacharydów i aktywacji kaskadowego procesu sprzyjającego stanom zapalnym.
- × Zwiększeniem przepuszczalności jelitowej.
- × Podwyższeniem poziomu przeciwciał przeciw gatunkowi *Clostridium*.
- × Zmianą reakcji immunologicznej ścian jelita.

1. Walker S, Fortunato J, González L, Krigsman A PLOS ONE marzec 2013; (8) 3:1-14

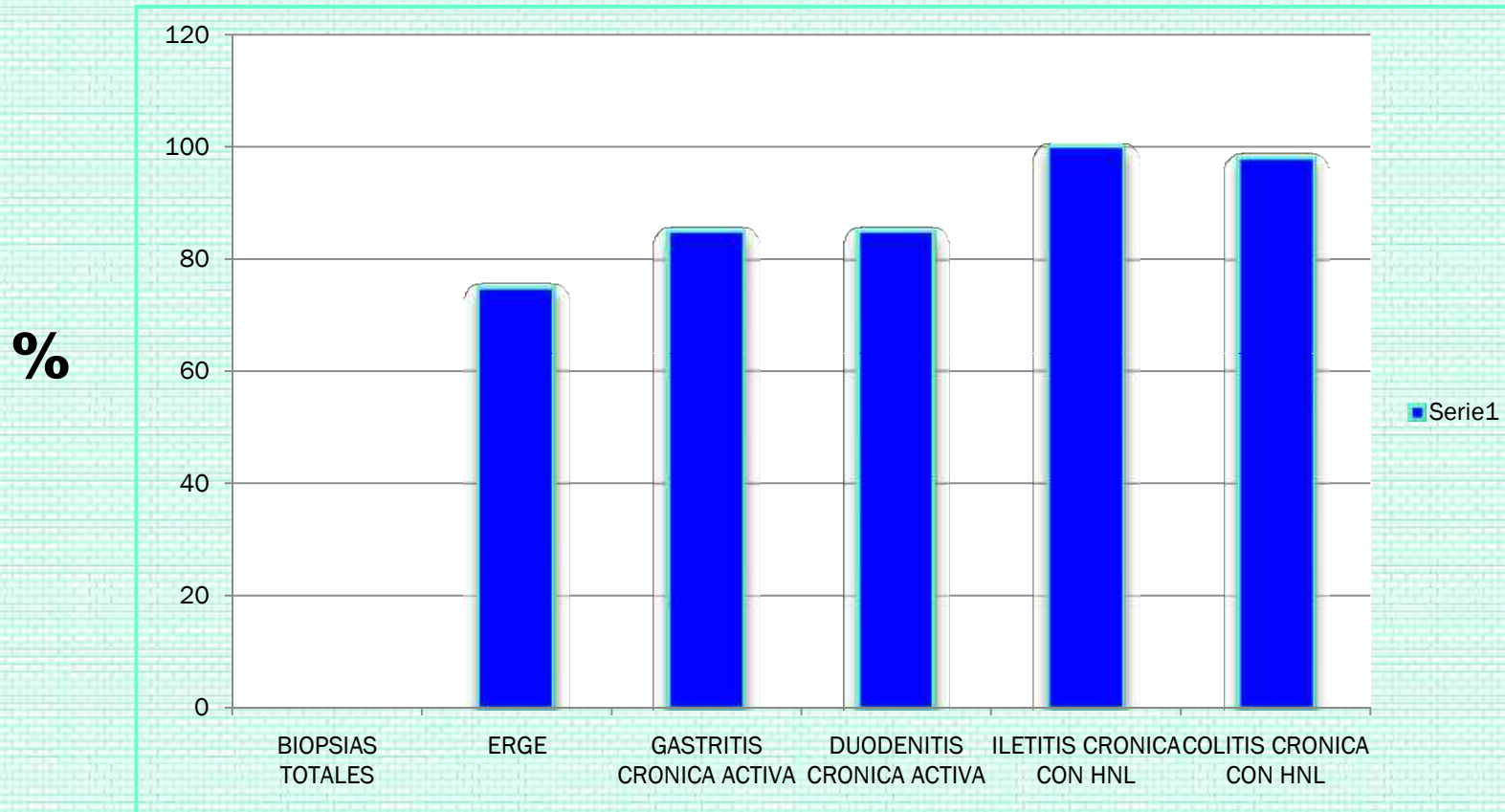
2. Krigsman A, Teorie zależności osi jelita-mózg. Robaki, w zaburzeniach rozwojowych u dzieci. Jelita i zachowania, 2013, (2) 27-46.

Biopsje przełyku, żołądka, dwunastnicy, jelita krętego i grubego.

Caracas, Venezuela, lata 2002-2014.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

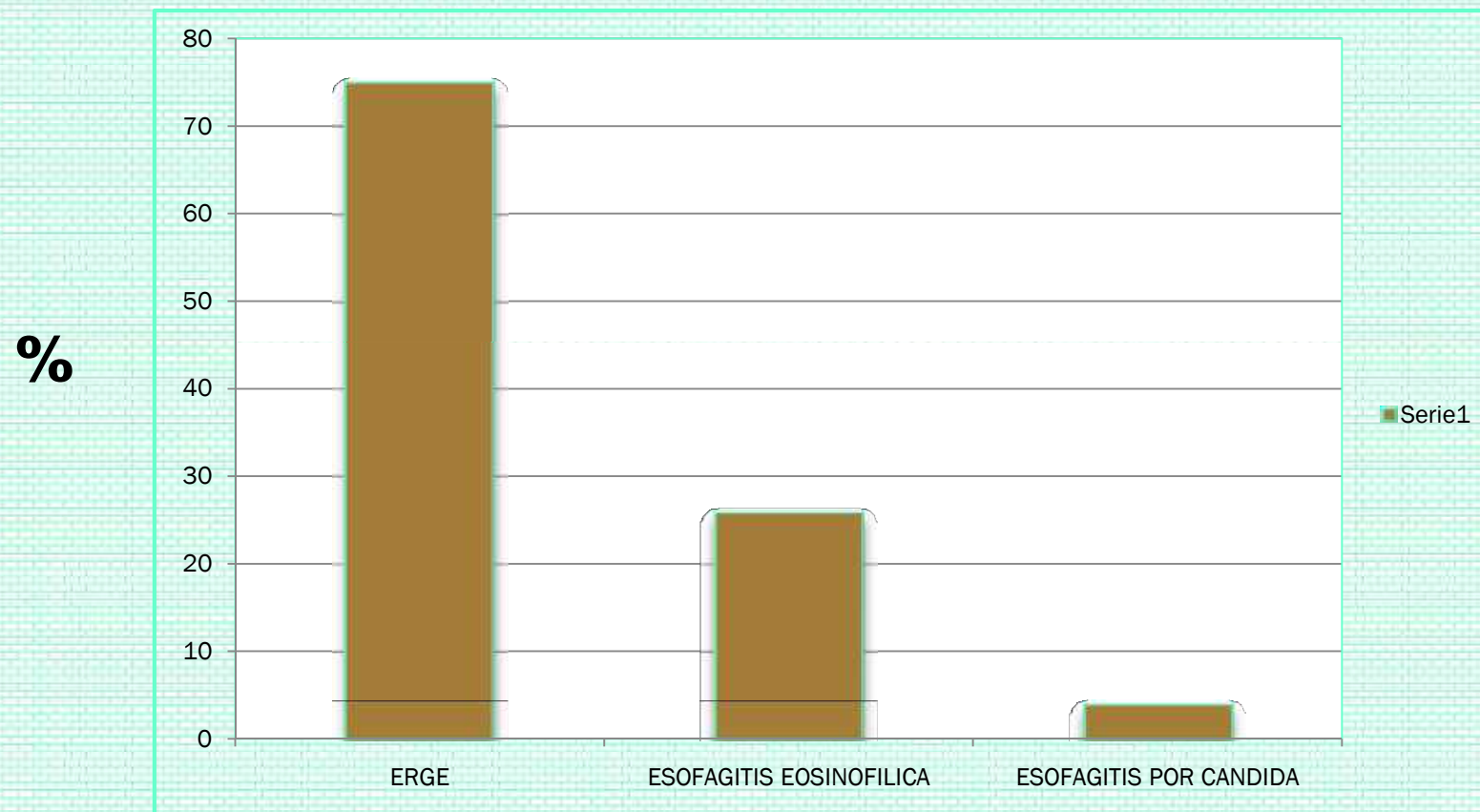
n=684



Wyniki biopsji przełyku. Lata 2002-2014.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

n=684

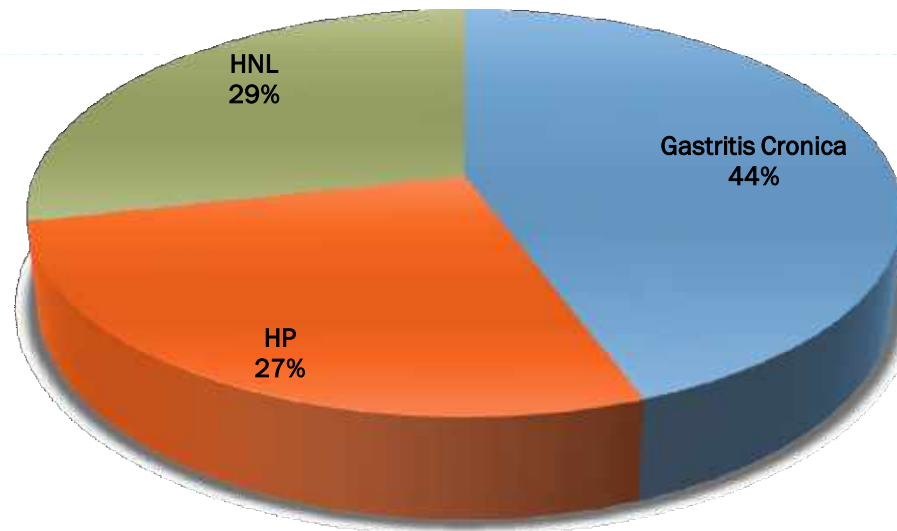


**Zapalenie błony śluzowej przełyku spowodowane
refluksem żołądkowo-przełykowym**

Wyniki biopsji jelita żołądka. Lata 2002-2014.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

n=684

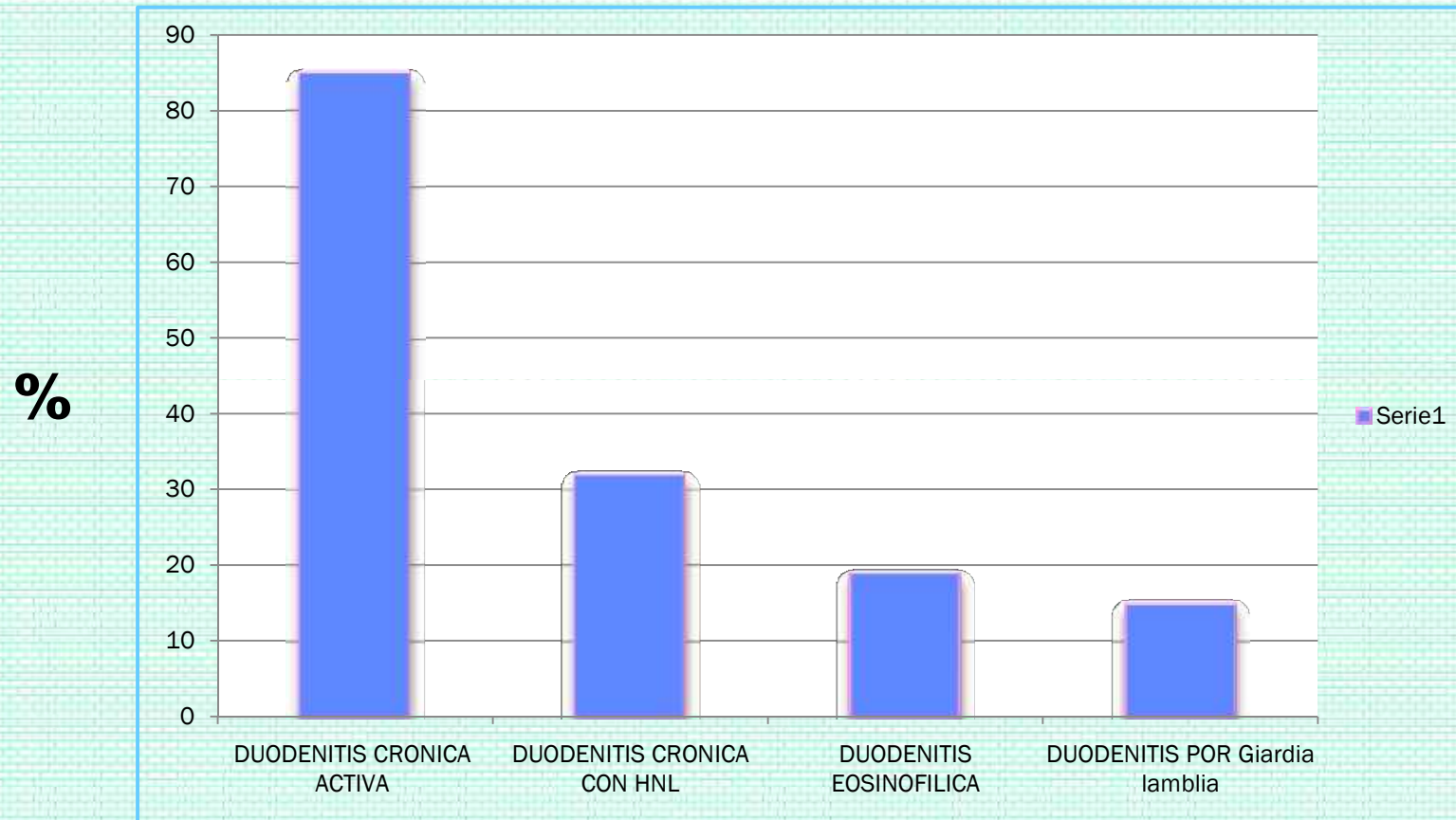


**Przewlekłe zapalenie
żołądka L,M,S 74%**

Wyniki biopsji dwunastnicy. Lata 2002-2014.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

n=684

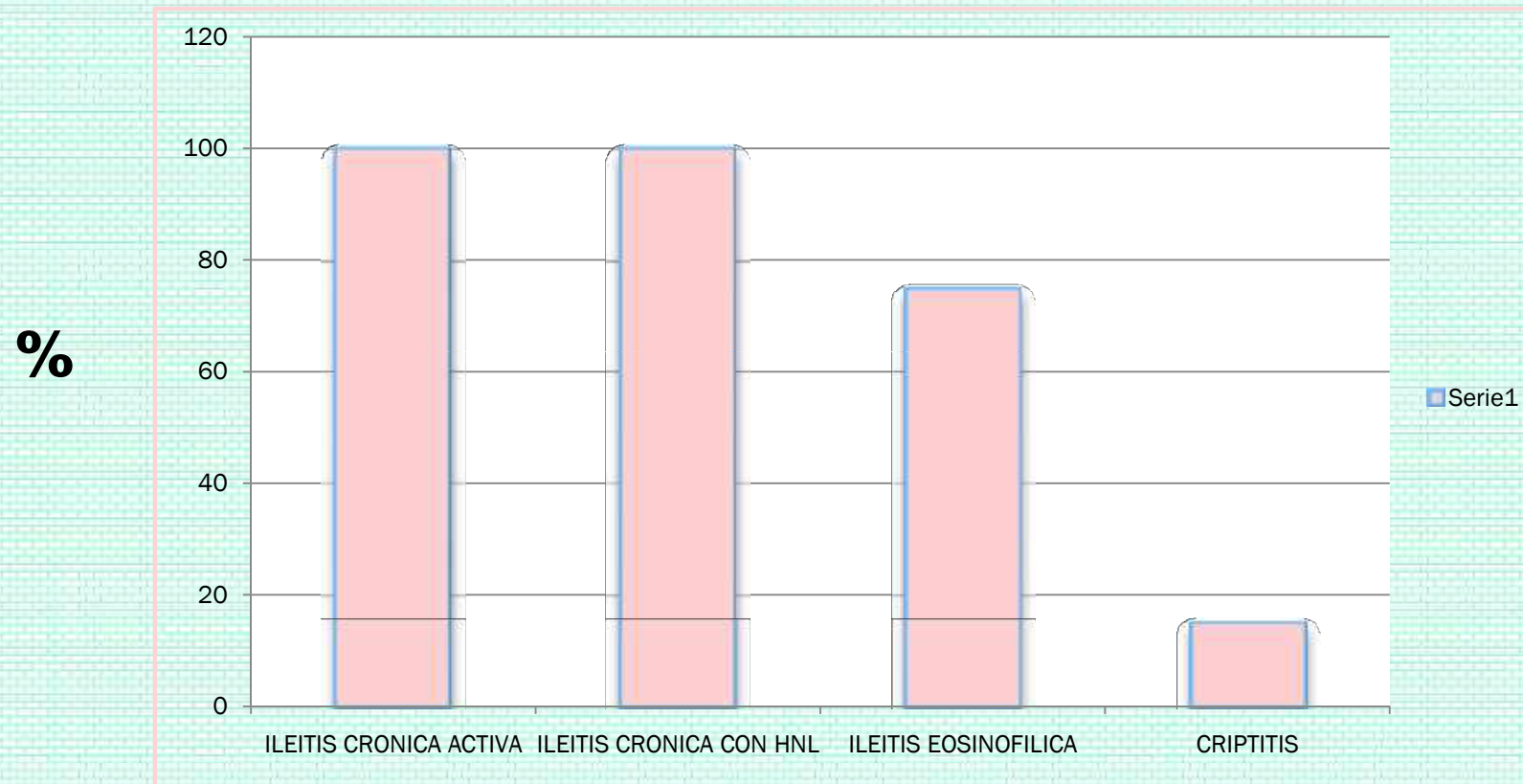


**Przewlekłe zapalenie dwunastnicy
85% z HNL 32%**

Wyniki biopsji końcowego odcinka jelita krętego. Lata 2002-2014.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

n=20

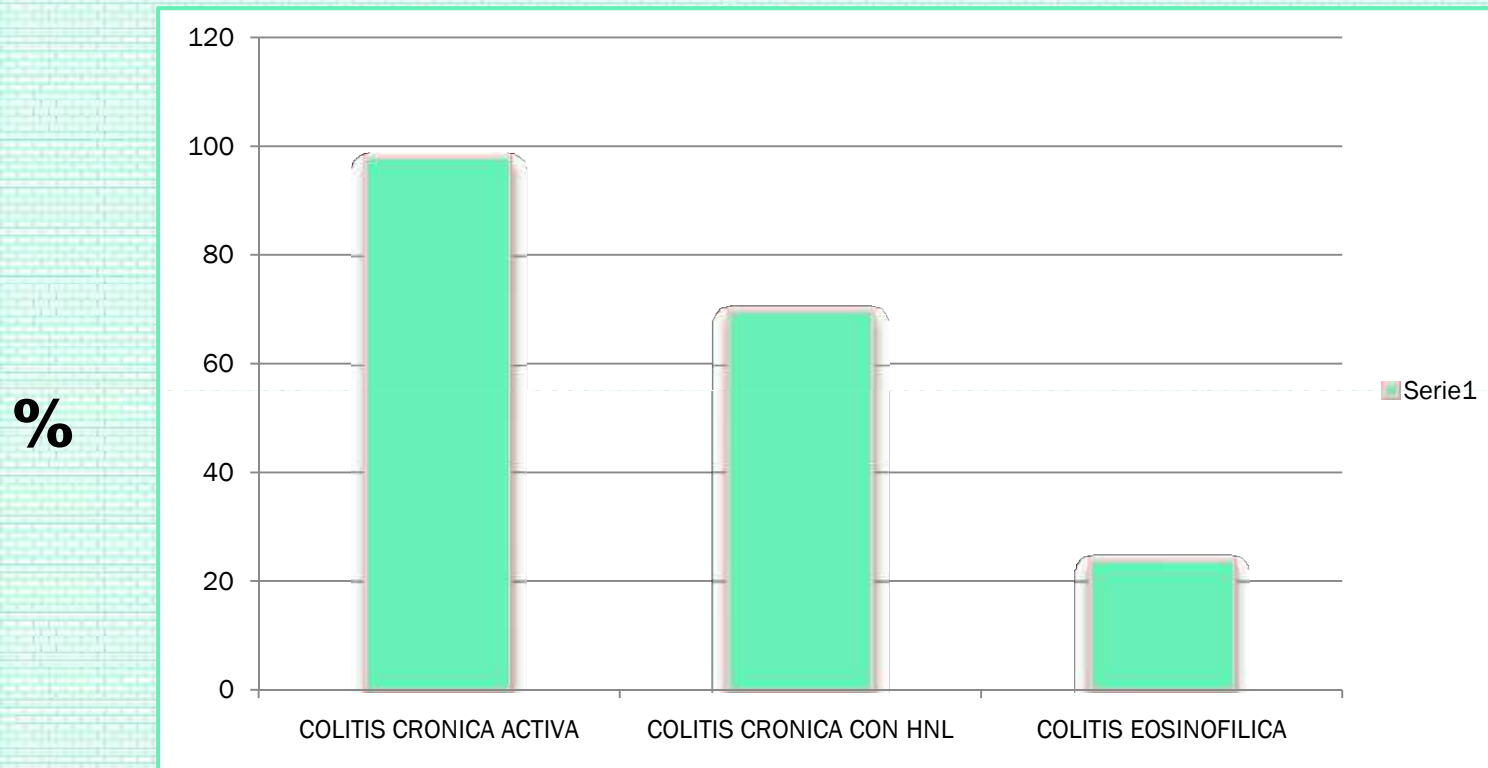


**Przewlekłe zapalenie jelita krętego
z HNL 100%**

Wyniki biopsji jelita grubego Lata 2002-2014.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

n=684



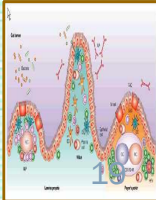
**Aktywne przewlekłe zapalenie jelita
grubego 98% z HNL 70%**

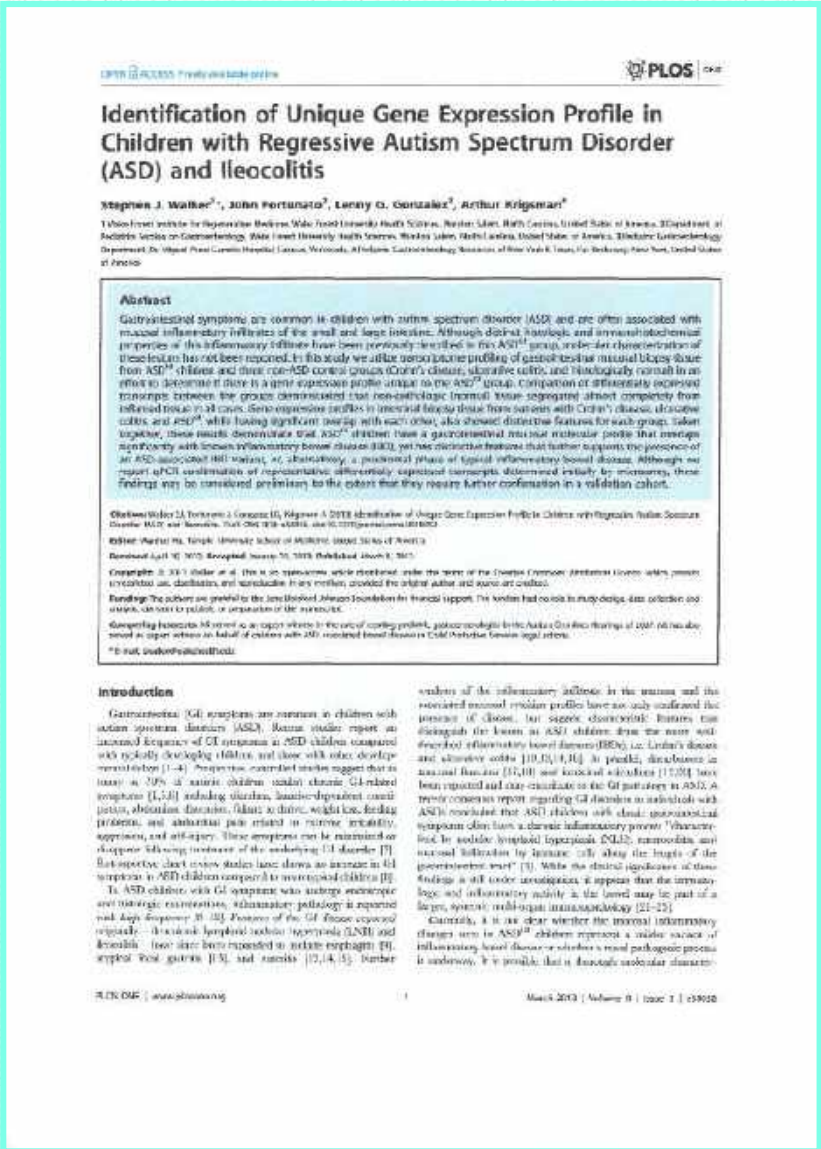


- Objawy żołądkowo-jelitowe były związane z naciekiem zapalnym błony śluzowej jelita cienkiego i grubego u dzieci z ZSA.
- Wyniki histologiczne i immunologiczne nacieku zapalnego zostały już wcześniej opisane...

ALE...

Nigdy nie opisano cech cząsteczkowych tych zmian.



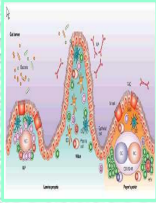


W ramach naszego badania wykorzystujemy model transkrypcji w ramach biopsji końcowego odcinka jelita krętego i jelita grubego- analizę głównych składowych (PCA i DET) w celu ustalenia, czy mamy do czynienia z unikatową ekspresją genetyczną w grupie 25 dzieci z ZSA w porównaniu z grupą kontrolną dzieci nieautystycznych.

Grupy kontrolne:

- 8 dzieci z chorobą Crohna
- 5 dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita
- 15 dzieci zdrowych

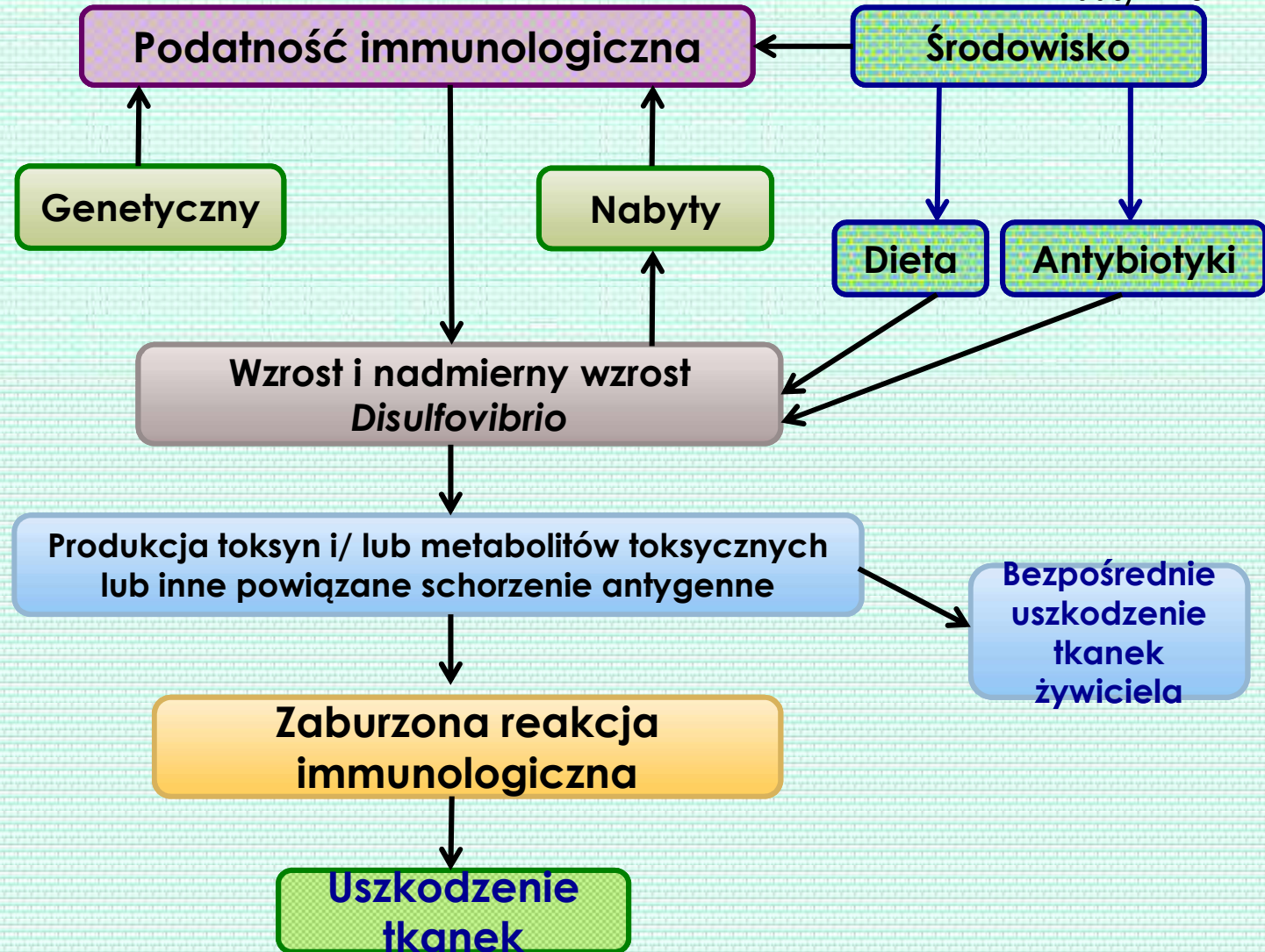
Na podstawie porównania w parach wykryto znaczną liczbę unikalnych DET: 1409 w jelicie krętym i 1189 w jelicie grubym, co potwierdza, że ekspresja genetyczna jest różna w przypadku ZSA^{GI} i pozostałych grup.

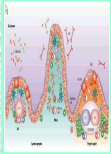


Obecny model Hipotetyczna patogeneza w autyzmie

Finegold SM Rola drobnoustrojów jelitowych i innych w autyzmie i innych schorzeniach mających wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Robaki, jelita i zachowania, 2013, (9) 135-168.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

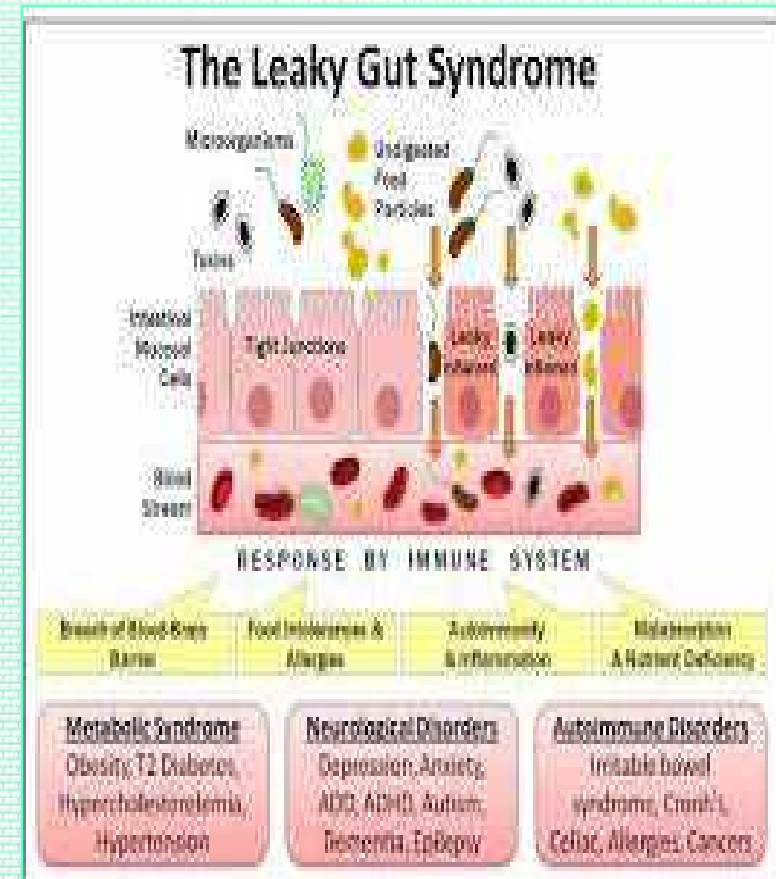




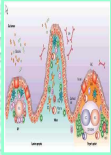
Etiopatogeneza

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- Antybiotyki
- NLPZ
- Niedobory enzymatyczne
- Mikrotoksyny
- Gluten i kazeina
- Dodatki chemiczne i pestycydy
- Barwniki i konserwanty
- Niedobory Hormonalne (oś nadnerczy)
- Niewłaściwe wchłanianie białek
- Metale ciężkie
- Stres oksydacyjny



Uszkodzenie śluzówki jelita



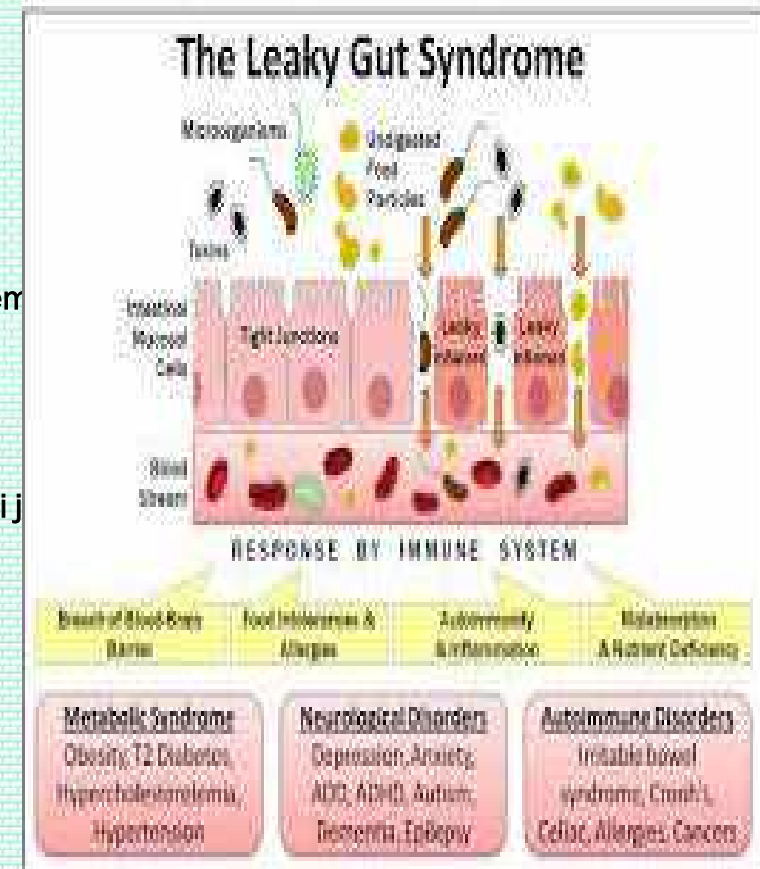
Etiopatogeneza

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

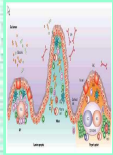
*Serotonina (5HTP) jest cząsteczką sygnalizującą cechującą się znacznym rozpowszechnieniem receptorów 5HTP, znajdujących się w 80%-95% w jelitach.

*5HTP jest modulatorem sprzyjającym stanom zapalnym śluzówki jelita, związanym z niespecyficznymi zapaleniami i Zatrzymaniem, ZDJ

Eischoff i in.; Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009;296(3)G685-G695.



Uszkodzeniu śluzówki
jelita

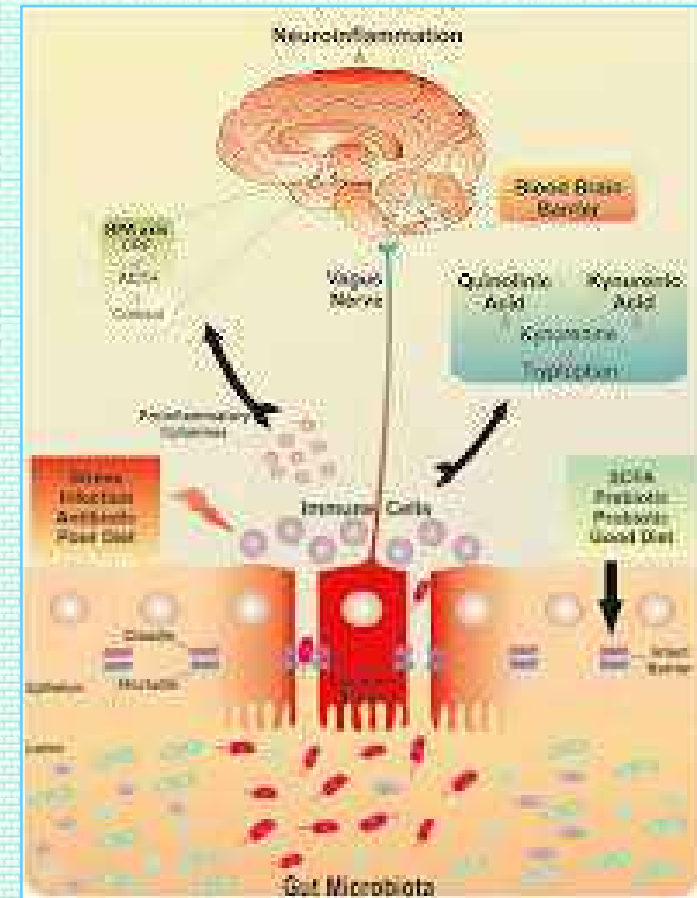


Etiopatogeneza

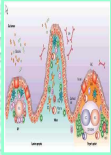
Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- „Białko Zonulina jest komponentem łączącym komórki, obejmującym regulację przepuszczalności jelitowej”.
- „Ekspozycja jelita cienkiego na bakterie i gluten to najważniejsze czynniki powodujące rozkład zonuliny”.

Tripathi i in.; Proc Nat Acad Sci USA
2009;106(39):16799-16804.



Neurologiczny stan zapalny



Proces trawienny

Krigsman A, Teorie zależności osi jelita-mózg
Robaki, w zaburzeniach rozwojowych u dzieci.
Jelita i zachowania, 2013, (2) 27-46.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Kontakt cząsteczek z kosmkami
jelitowymi

Selektywny proces

Aktywny transport

Pasywny transport

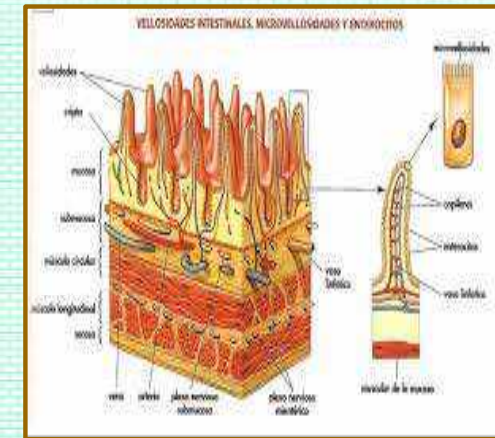
Absorpcja cząsteczek do układu limfatycznego

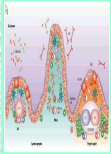
Transportowanie do ogólnego krwiobiegu

Układ immunologiczny
Usunięcie nieznanych
cząsteczek

Światło jelita

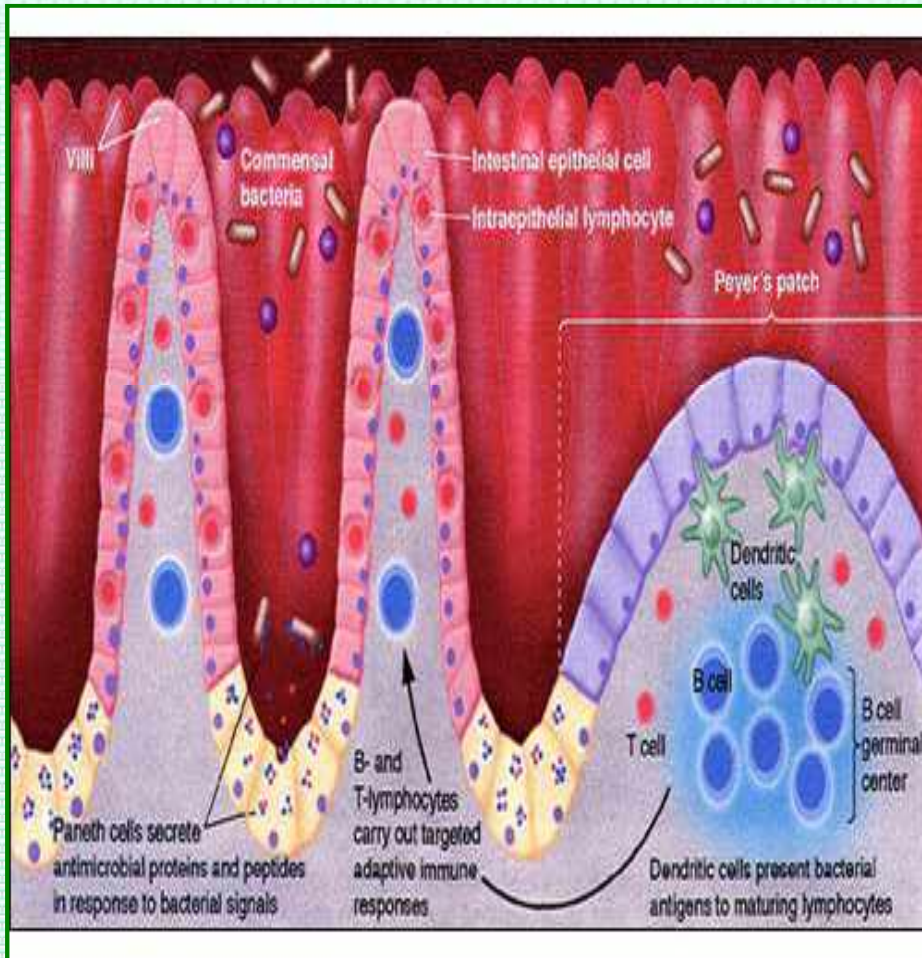
Wpływ na funkcje mózgu

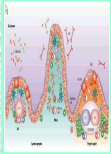




Normalne kosmki jelitowe

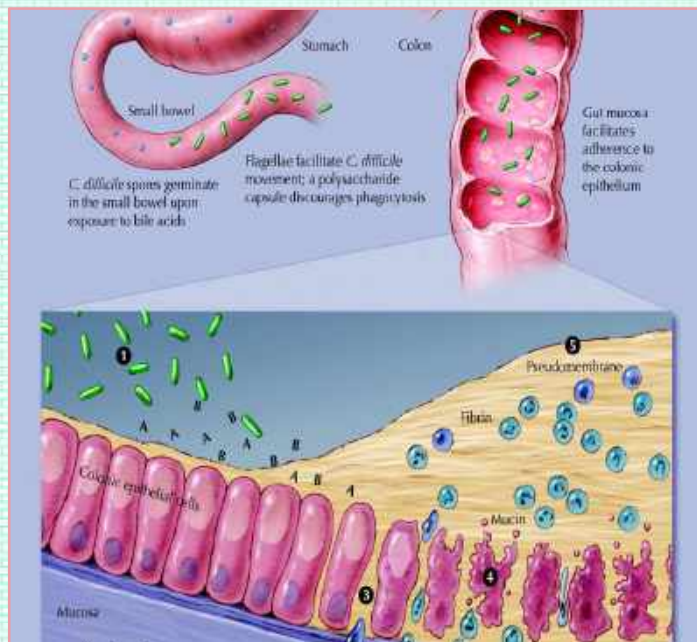
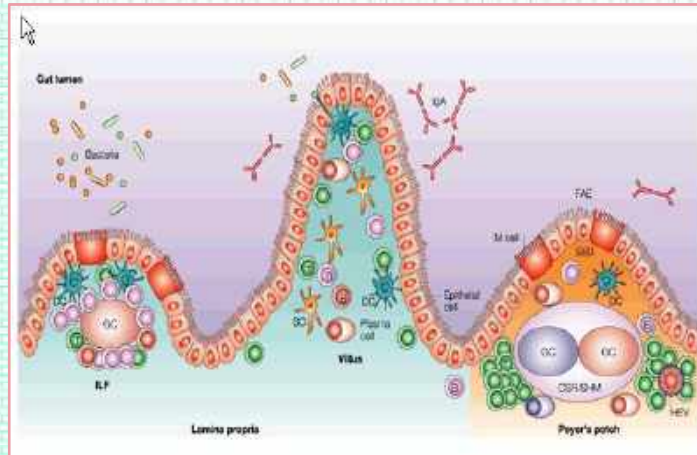
Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie





Funkcje metaboliczne Mikroflory Jelitowej

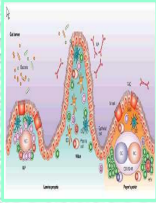
32000



- Produkcja śluzu i przyczynianie się do utrzymania **równowagi nawilżenia**.
- Promuje kompetencję skierowaną przeciwko bakteriom chorobotwórczym.
- Metabolizm AGCC (kwasu octowego, propionowego i masłowego)
- Rozkład kwasów żółciowych
- Wchłanianie witamin
- Regulacja metabolizmu kwasu żołądkowego, cholesterolu i trójglicerydów
- Wykorzystanie niestrawialnego błonnika i fruktooligosacharydów
- Fermentacja i produkcja gazów
- **Sprzyja ruchomości żołądkowo-jelitowej**
- **Detoksyfikacja**
- **Rozwój układu immunologicznego**
- Efekty troficzne na nabłonku jelitowym
-

Adams i in. *BMC Gastroenterologia* 2011, 11:22
Hanaway P. Pamiętajmy o jelitach: Układ pokarmowy
Konferencja DAN, kwiecień 2007.
An Pediatr (Barc) 2006;Mong.4:12-19

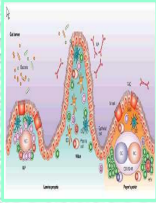
Objawy
żołądkowo-



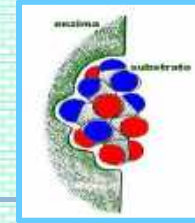
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- Enzymatyczne
- Metaboliczne
- Zaburzenia ruchomości żołądkowo-jelitowej
- Zniszczenie mikroflory jelitowej
- Zwiększenie przepuszczalności jelitowej
- Guzkowy przerost limfoidalny
- Niespecyficzne zapalenie jelit
- Zaburzenia odżywiania



Zaburzenia enzymatyczne: Enzymy trzustkowe



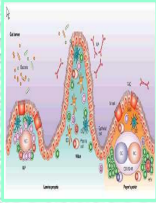
Enzimas del jugo pancreático			
Enzima	Cimógeno	Activador	Acción
Tripsina	Tripsinógeno	Enterocinasas	Destruye los enlaces peptídicos internos
Quimotripsina	Quimotripsinógeno	Tripsina	Destruye los enlaces peptídicos internos
Elastasa	Proelastasa	Tripsina	Destruye los enlaces peptídicos internos
Carboxipeptidasa	Procarboxipeptidasa	Tripsina	Separa el último aminoácido desde el extremo carboxilo terminal del polipéptido
Fosfolipasa	Profosfolipasa	Tripsina	Separa ácidos grasos de fosfolípidos
Lipasa	Ninguno	Ninguno	Separa ácidos grasos del glicerol
Amilasa	Ninguno	Ninguno	Digiere el almidón
Colesterolesterasa	Ninguno	Ninguno	Libera colesterol de sus enlaces con otras moléculas
Ribonucleasa	Ninguno	Ninguno	Divide ARN y forma cadenas cortas
Desoxirribonucleasa	Ninguno	Ninguno	Divide ARN y forma cadenas cortas

Niedobór lipazy trzustkowej

- U 50% dzieci autystycznych występuje biegunka tłuszczowa.
- Jest ona związana z niedoborami wapnia, witaminy D3 i AGCC.
- U każdego dziecka ze zdiagnozowany ZSA należy suplementować ten enzym z każdym głównym posiłkiem.

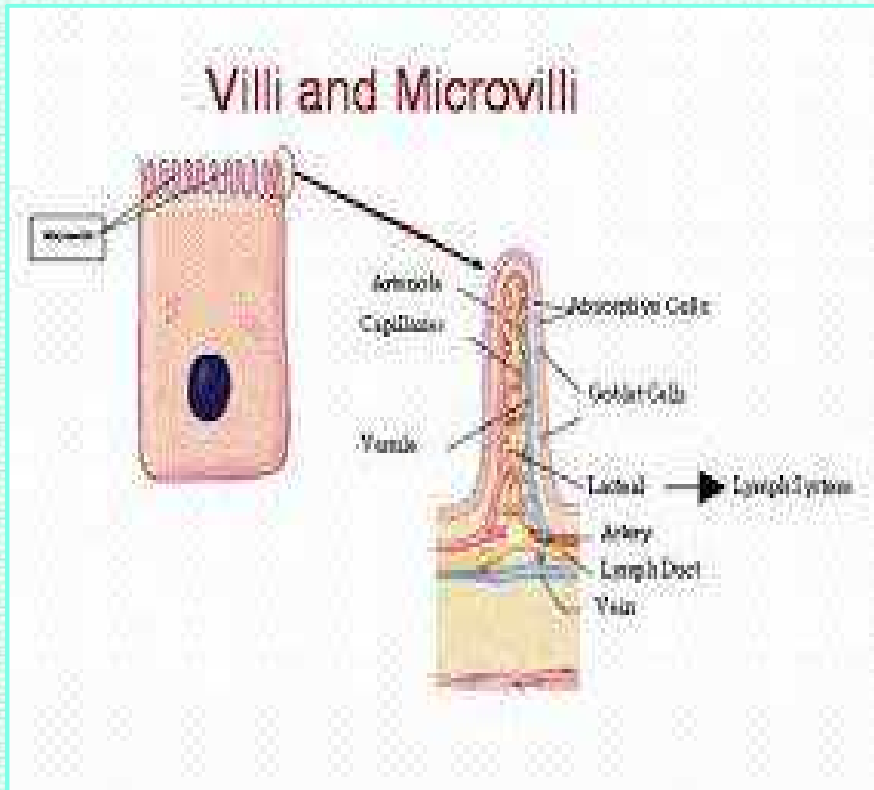
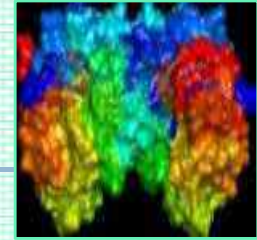
Williams BL i in.; Plos One. 2011:6(9):e24585

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie



Zaburzenia enzymatyczne

Niedobór enzymów w komórkach nabłonka jelit BB w jelicie cienkim.

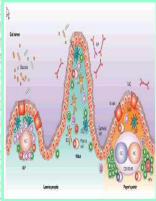


Disacharydy: służą do konwersji cukrów złożonych w proste:

- @ **Laktaza:** rozkłada laktozę na glukozę i galaktozę
- @ **Maltaza i Izomaltaza:** rozkłada glukozę lub fruktozę
- @ **Palatynaza:** jest niezbędna dla funkcjonowania Izomaltazy

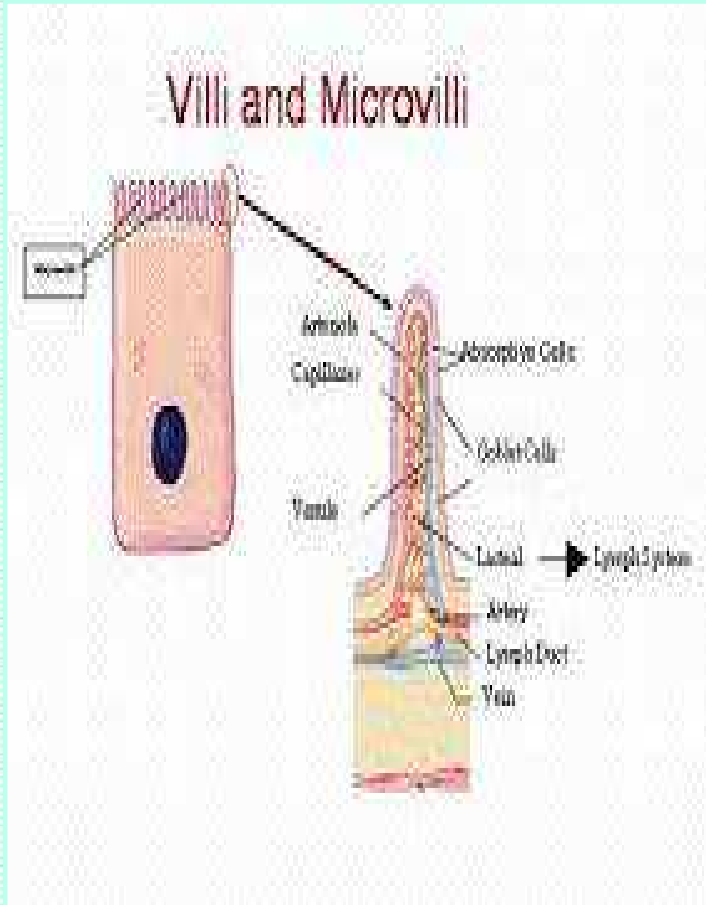
Williams BL i in.; Plos One 2011:6(9):e24585

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w



Zaburzenia enzymatyczne

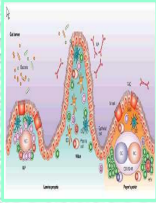
Niedobór enzymów w komórkach nabłonka jelit w obszarze BB (brush border) w jelicie cienkim.



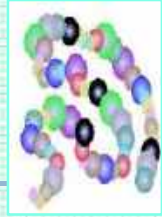
DPPIV

- ★ Jest to enzym proteolityczny, zazwyczaj cechujący się ekspresją w błonach komórek jelitowych nabłonka w tzw. obszarze brush border.
- ★ Odpowiada za rozkład peptydów nierozkładalnych w drodze trawienia i bogatych w prolinę, znajdujących się w glutenie i kazeinie- gluteomorfiny i kazeomorfiny-peptydów neuroaktywnych, zwanych **egzorfinami**.
- ★ Jest powiązana z regulacją immunologiczną, przewodzeniem sygnałów i apoptozą.
- ★ U dzieci z ZAS produkowane są przeciwciała przeciwko DPPIV, ze względu na co jej aktywność jest zmniejszona.

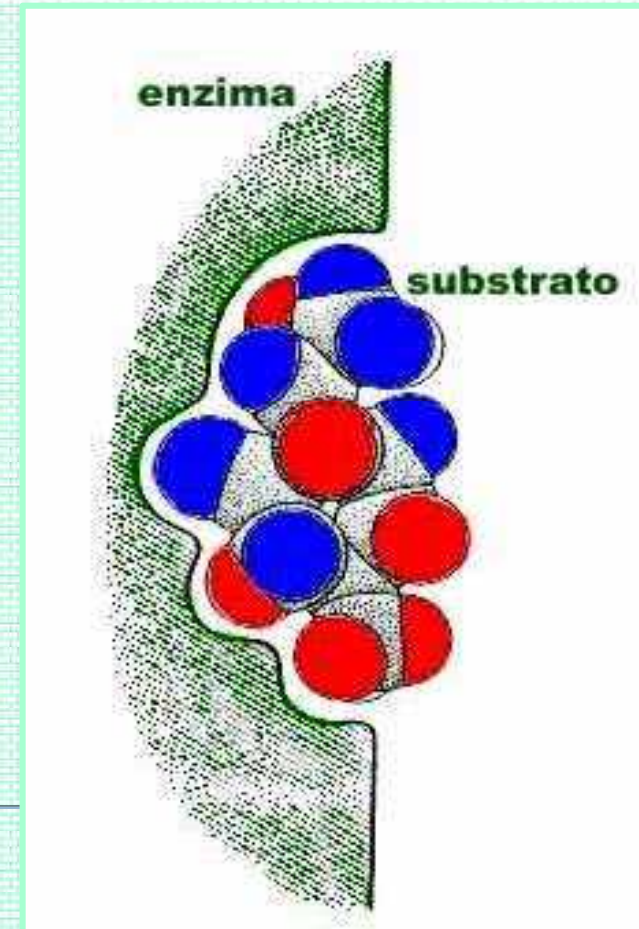
Brudnak MA i in. Leczenie oparte na enzymach w przypadku zaburzeń ze spektrum autyzmu - czy należy mu się ponownie przyjrzeć?
Hipoteza maj 2002 :58(5):42-8.



Zaburzenia enzymatyczne: Niedobór enzymów trzustkowych

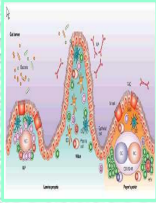


- ★ **Proteazy:** rozkładają białka na peptydy
- ★ **Peptydazy:** rozkładają peptydy na związki krótkołańcuchowe i aminokwasy, w szczególności DPPiV.
- ★ **Lipaza:** służy do rozkładu tłuszczów na kwasy tłuszczowe i glicerol.
- ★ **Amylazy:** przekształcają złożone węglowodany w węglowodany proste, np. disacharydy w monosacharydy.
- ★ Ich działanie nie jest natychmiastowe.
- ★ Opóźniają reakcję immunologiczną za pośrednictwem IgG.
- ★ Nie zastępują diety wyłączenia.



Williams BL i in.; Plos One. 2011:6(9):e24585

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie



Zaburzenia ruchomości żołądkowo-jelitowej

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- Refluks
- Zatwardzenie
- Biegunka
- Dysbioza

Fassano, A. i in. *Pediatrics* 2012; 130; S 160

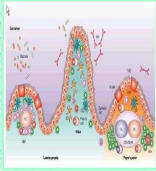
Adams i in., *BMC Gastroenterologia*, 2011, 11:22

Mark A i in., *Pediatrics* 2009; 124; 176

González L, Martínez M i in. w: *Arch Venez Puer Pediatr* 2006;(69)1:19-25

Kartzinel J, jesienna konferencja DAN 2006

Kuddo T i in., *Curr Opin Pediatr* 2003, 15.339-343



Zmianą reakcji immunologicznej

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

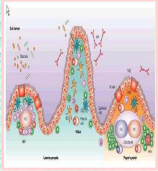
↓ Odporność na infekcje

↑ Tendencja do schorzeń autoimmunologicznych

- Niedobór wydzielanych IgA
- Niedobór podklas IgG (IgG4)
- Podwyższony poziom IgE: alergia pokarmowa
- Alergia niezwiązana z IgE
- Podwyższenie cytokin sprzyjających stanowi zapalnemu: IL1, IL2 INF gama i TNF
- Nieskuteczność układu limfocytów Th: Th1 (Acs) Th2 (reakcja)
- PANDAS

Mark A i in., *Pediatrics* 2009; 124; 176
Kartzinel J, jesienna konferencja DAN 2006
Kuddo T i in., *Curr Opin Pediatr* 2003, 15:339-343

Quigley E, Hurley D. Autyzm i przewód pokarmowy *AJG* 2000; 9:2154-56.



Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Objawy kliniczne





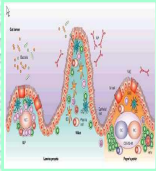
Adams i in. BMC Gastroenterologia 2011, 11:22

Problemy żołądkowo-jelitowe u dzieci autystycznych wywołują dyskomfort i frustrację, w związku z czym:

- ✦ Zmniejsza się ich zdolność do koncentracji na zadaniach.
- ✦ Pojawiają się zaburzenia zachowania
- ✦ Pojawia się brak zdolności do kontroli zwieraczy.
- ✦ Zwiększa się możliwość autoagresji, szczególnie w przypadku dzieci z brakiem zdolności do komunikowania się.
- ✦ Zwiększają się poziomy frustracji u dzieci, ich rodziców i opiekunów.

Mark A i in. Pediatrics 2009;124:796 Autyzm i jelita
The J of Pediatr t. 135, Nr 5, listopad 1999

González L, Martínez M i in. w: Arch Venez Puer Pediatr 2006;(69)1:19-25



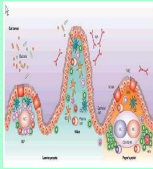
Dzieci karmione piersią

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- ✦ Kolka brzuszna
- ✦ Trudności z karmieniem
- ✦ Poirytowanie
- ✦ Zaburzenia snu
- ✦ Historia infekcji spowodowanych różnymi patogenami
- ✦ Częste stosowanie antybiotyków
- ✦ Nadwrażliwość na dźwięki i światło
- ✦ Nadwrażliwość na smaki
- ✦ Historia alergii pokarmowych i/lub wziewnych



The J of Pediatr t. 135, Nr 5, listopad 1999
González L, Martínez M i in. w: Arch Venez Puer Pediatr 2006;(69)1:19-25
Wprowadzenie do: Pokonaj Autyzm już Teraz! Podejście lecznicze. Elizabeth Mumper. Lek. Med. ARI,
2009.



Dzieci w wieku szkolnym

Objawy żołądkowo-jelitowe w autyzmie

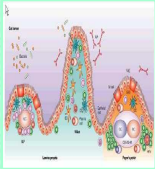
- ☀ Przewlekła biegunka
- ☀ Wymioty
- ☀ Ból brzucha
- ☀ Zatwardzenie
- ☀ Gazy
- ☀ Wzdęcia brzucha
- ☀ Nadmierna produkcja śliny
- ☀ Zachowania odbiegające od normy
- ☀ Autoagresja
- ☀ Zaburzenia snu
- ☀ Historia częstych infekcji (PANDAS) i częste korzystanie z antybiotyków
- Zaburzenia wzrostu
- Zgaga
- Bruksizm
- Świąd odbytu
- Spontaniczne wymioty
- Przeżuwanie

Adams i in., BMC Gastroenterologia, 2011, 11:22

The J of Pediatr t. 135, Nr 5, listopad 1999

González L, Martínez M i in. w: Arch Venez Puer Pediatr 2006;(69)1:19-25

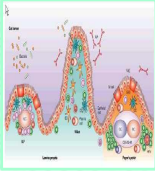
- Wprowadzenie do: Pokonaj Autyzm już Teraz! Podejście lecznicze. Elizabeth Mumper. Lek. Med, ARJ, 2009.



Ból brzucha

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

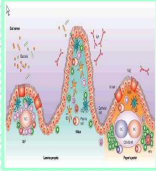




Wzdęcia brzucha

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie





Wygląd kału:

Objawy

żołądkowo-
jelitowe w
nie

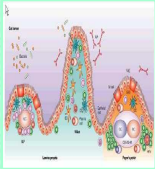
Biegunka
35,56%



Krwawienie z odbytu



González L, Martínez M i in. w: Arch
Venez Puer Peditr 2006;(69)1:19-25



Wygląd kału:

Zatwardzenie
33,33%

Biofilm



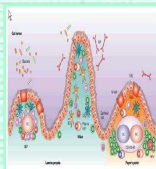
Biofilm



✧ González L, Martínez M i in. w: Arch Venez Puer
Pediatr 2006;(69)1:19-25

Twarde stolce, stolce ze śluzem i/lub resztkami pokarmu





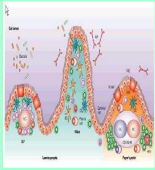
Diagnoza

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie



Postępowanie wielodyscyplinarne:

- Ocena pediatryczna:
- Badania laboratoryjne i biomarkery
- Ocena gastroenterologiczna
- Ocena dietetyczna
- Konsultacje krzyżowe
- Ocena psychoedukacyjna



Diagnoza



● Ocena pediatryczna:

- Historia kliniczna:
- Badanie fizyczne

● **Ocena przez lekarza pediatrę gastroenterologa:**

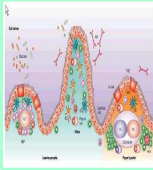
- ★ EDS i ileo-kolonoskopia, pobranie wycinków ze wszystkich badanych organów.
- ★ USG jamy brzusznej

● **Ocena dietetyczna**

- ★ Postępowanie antropometryczne
- ★ Obliczenie zapotrzebowania żywieniowego
- ★ Doradztwo w zakresie diety bez glutenu, kazeiny i sacharozy, diety specyficznych węglowodanów

● **Ocena psychoedukacyjna**

- **Konsultacje krzyżowe:** Immunologiczne, z psychiatrą dziecięcym, z neuropediatrą, z fonaudiologiem, z laryngologiem.

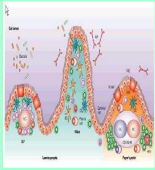


Diagnoza



Badania laboratoryjne:

- Profil ogólny (panel metaboliczny)
- Próby wątrobowe, badania trzustki i tarczycy
- Amylazy, CPK
- Poziom kortyzolu w osoczu oraz ACTH
- Kwas mlekowy i pirogronowy
- Trujące gazy i homocysteina
- Poziom L-Karnityny
- Poziom witamin D2, D3, D25 OH, B6, B12, folianów.
- Poziomy aminokwasów w surowicy
- Poziom immunoglobulin w surowicy krwi oraz IgA wydzielniczych w ślinie
- Podgrupy limfocytarne i komórki NK
- Serologia na obecność wirusów szczepionkowych

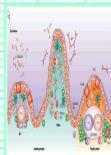


Diagnoza



Biomarkery:

- Profil ścieżki metylacji DNA
- Pełna ocena kału
- Analiza pierwiastkowa włosów
- Poziom kwasów organicznych w moczu
- PANDAS:
 - ★ Przeciwciała przeciwko DNA-B
 - ★ Badanie ASO
 - ★ Wymaz z gardła
 - ★ Posiew wydzielin uszkodzeń skórnych
- Badanie mikroflory jelitowej
- Inne zgodnie z danym przypadkiem.
 - Profil celiakii wraz z badaniem genetycznym
 - Badanie genetyczne na obecność zespołu łamliwego chromosomu X
 - Zespół Retta u dziewczynek



Badania laboratoryjne: Pełne Badanie Kału, PCR

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

The Great Plains Laboratory, Inc. LAB #: F120413-0006-1
PACIENTE: Joshua Ruiz Mendez
ID: F121040006
SEXO: Male
EDAD: 3

CLIENT#: 26052

Comprehensive Stool Analysis / Parasitology x2

CULTIVO BACTERIOLÓGICO		
flora Esperada/beneficiosa	flora Comensal (desequilibrada)	flora Diabética
4+ Bacteroides fragilis group	4+ Alpha hemolytic strep.	
3+ Bifidobacterium spp.	4+ Gamma hemolytic strep.	
2+ Escherichia coli	1+ Hemolytic Escherichia coli	
NG Lactobacillus spp.	1+ Klebsiella pneumoniae esp pneumoniae	
NG Enterococcus spp.		
2+ Clostridium spp.		
NG = No Growth		

INFORMACIÓN DE BACTERIOLOGÍA

Las bacterias esperadas (beneficiosas) componen una parte importante de la microflora total de un tracto gastrointestinal sano y equilibrado. Estas bacterias beneficiosas protegen al salud del tracto gastrointestinal gracias a otros otros funciones, la elaboración de las vitaminas, la fermentación de las fibras, la digestión de las proteínas y la neutralización, y la producción de factores antimicrobiales y antibióticos.

Las bacterias comensales (desequilibradas) no suelen ser patológicas ni beneficiosas para el tracto gastrointestinal del huésped. Pueden tener lugar desequilibrios cuando ciertas especies predominan de bacterias beneficiosas y un aumento de los niveles de bacterias comensales. Algunas bacterias comensales se convierten en patógenas en niveles más altos.

Las bacterias diabéticas consisten de bacterias patógenas conocidas y algunas que tienen el potencial de causar enfermedades en el tracto gastrointestinal. Pueden presentar síntomas y otros factores, antes dicho consumo de agua o alimentos contaminados, exposición a productos químicos tóxicos para las bacterias beneficiosas, utilización de antibióticos, etc.

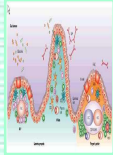
CULTIVO DE LEVADURAS	
flora Normal	flora Diabética
No yeast isolated	

LEVADURAS MICROSCÓPICAS		INFORMACIÓN DE LAS LEVADURAS	
Resultado: None	Esperado: None - Rare	Normalmente las levaduras pueden ser encontradas en pequeñas cantidades en la piel, la boca, los intestinos y las uñas mucocutáneas. Una cantidad excesiva de levadura puede indicar casi a todos los órganos del sistema, lo cual presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas. La diarrea mucosa más asociada con enterocolitis de amplio espectro o alteraciones del estado inmune del paciente. Entre sus síntomas se pueden incluir dolores abdominales, calambres e hinchado. A la hora de investigar la presencia de levaduras, pueden existir diferencias entre los análisis microscópicos y los cultivos. Las levaduras no están distribuidas uniformemente por las colonias, por lo que esto puede hacer que se detecten en el microscopio unos niveles bajos o indetectables de levaduras a pesar de la cantidad de levadura hallada en el cultivo. Asimismo, el análisis microscópico puede tener el problema de una cantidad importante de levaduras, y un resultado en el cultivo no ser así. Lo levaduras no siempre aparecen adheridas a fondo de los intestinos, por lo que se vea mayor.	
Comentarios: Fecha de recepción: 9/4/2012 Fecha de recepción: 13/4/2012 Fecha de finalización: 20/4/2012		* Se han realizado pruebas específicas de Aeromonas, Campylobacter, Pleistomonas, Salmonella, Shigella, Vibrio, Yersinia, & E. coli. No se ha encontrado su presencia a menos que se diga lo contrario.	

Analysed by: DOCTOR'S DATA, INC. * ADDRESS: 3795 Birch Avenue, St. Charles, IL 60154-2420 * CLIA ID NO: 14C0016479 * MEDICARE PROVIDER NO: 140453
 26753

- ✓ Ph
- ✓ Cukry redukcyjne
- ✓ Kalcyproteina i Laktoferryna
- ✓ Krew ukryta
- ✓ IgA wydzielnicze
- ✓ AGCC
- ✓ Dobroczynna i dysbiotyczna flora
- ✓ Badanie mikologiczne: rodzaje grzybów
- ✓ Posiew kału
- ✓ Clostridium difficile
- ✓ Pasożyty jelitowe

PCR Clostridium difficile, EBH i inne
 Sekwencjonowanie RNAr 16S



Laboratorium specjalizujące się w badaniu kału:

PCR: Sekwencjonowanie RNAr 16S

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

BAKTERIE:

Clostridium difficile

Clostridium perfringens

Streptococcus B Hemolityczne z Grupy A

Klebsiella panumoniae

Klebsiella oxytoca

Enterobacter cloacae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

GRZYBY

Candida albicans

Candida krusei

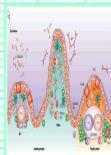
Candida glabrata

Candida parapsilosis

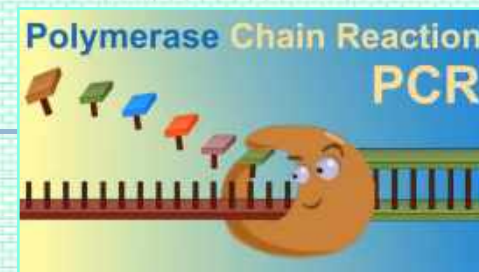
Candida lusitanae

Aspergillus

Trichosporum

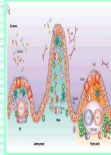


Badania laboratoryjne: PCR dla patogennych drobnoustrojów



No Muestra	Gastro-001-24qPCR-001		
Tipo de muestra	Materia Fecal		
Paciente	DR		
Médico		Especialidad	
Tipo de Prueba	PCR amplificación de genes específicos de cada especie	PCR en tiempo real	
	Resultado	ND	
	<input type="checkbox"/> <i>Clostridium difficile</i> negativo	# bacterias	
	<input checked="" type="checkbox"/> <i>Clostridium perfringens</i> positivo	Parasitos	Resultado
	<input checked="" type="checkbox"/> <i>Klebsiella pneumoniae</i> positivo		

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie



Biomarkery: Poziom kwasów organicznych w moczu

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie



The Great Plains Laboratory, Inc.

William Shaw, Ph.D., Director 11813 West 77th Street, Lenexa, KS 66214 (913) 341-8949 Fax (913) 341-6207

Número de admisión: 373406 Nombre del médico: LENYS GONZALEZ VALLES MD
Nombre del paciente: Daniel Jacinto Rice Merino Fecha de recolección: 2/2/2015
Edad del paciente: 21 Hora de recolección: 03:30 AM
Sexo del paciente: M Fecha de impresión: 02/20/2015



Prueba de ácidos orgánicos - Perfil nutricional y metabólico

Compuestos metabólicos en la orina Rango de referencia (mmol/mol creatinina) Resultado del paciente Población de referencia - Hombres de 13 años en adelante

Crecimiento microbiano intestinal

Indicadores de levaduras y micóticos

1	Citramálico	0.11 - 2.0	1.6	1.6
2	5-hidroximetil-2-furóico	≤ 18	6.3	6.3
3	3-oxoglutarico	≤ 0.11	0	<0.00
4	Furan-2,5-dicarboxílico	≤ 13	4.7	4.7
5	Furancarboxilglicina	≤ 2.3	0.13	<0.13
6	Tartárico	≤ 5.3	0.26	<0.26
7	Arabinosa	≤ 20	H 241	241
8	Carboxicitrico	≤ 20	1.4	1.4
9	Tricarballico	≤ 0.58	0.19	0.19

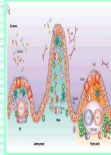
Indicadores bacterianos y de malabsorción

10	2-hidroxifenilacético	0.03 - 0.47	H 0.49	0.49
11	4-hidroxifenilacético	≤ 18	9.3	9.3
12	4-hidroxibenzoico	0.01 - 0.73	H 1.2	1.2
13	4-hidroxihipúrico	≤ 14	9.9	9.9
14	Hipúrico	≤ 241	H 402	402
15	3-indoleacético	≤ 6.8	H 7.0	7.0
16	Succínico	≤ 5.3	H 16	16
17	HPHPA (otras especies patógenas de clostridia)	≤ 102	16	16
18	4-cresol (C. difficile)	≤ 39	H 54	54
19	DHPPA (bacteria benéfica)	≤ 0.23	H 0.31	0.31

Prueba de ácidos orgánicos - Perfil nutricional y metabólico Page 1 of 12



- ❖ Presencia de bacterias intestinales
- ✓ Markery grzybów
- ✓ Markery Clostridium: 4-Cresol, HPPA, kwasu 4-OH-fenylooctowego, 3-indolooctowego.
- ❖ Metab. oksalatów
- ❖ Metab. cyklu glikolitycznego
- ❖ Metab. Cyklu Krebsa
- ❖ Metab. Neuroprzekaźników
- ❖ Metab. aminokwasów
- ❖ Metabolity pirymidowe
- ❖ Utlenianie kwasów tłuszczowych
- ❖ Wskaźniki dietetyczne
- ❖ Wskaźniki detoksykacji



Biomarkery: IgG specyficzne dla pokarmów

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie



The Great Plains Laboratory, Inc.

William Shaw, Ph.D. Director | 11813 W. 77th Street, Lenexa, KS 66214 | (913) 341-8949 | Fax: (913) 341-6207

Requisition #: 374243 | Physician Name: LENYS GONZALEZ VALLES MD
 Patient Name: Victoria Ruiz Fajardo | Date of Collection: 2/9/2015
 Patient Age: 1 | Time of Collection: Not Given
 Sex: F | Print Date: 2/19/2015

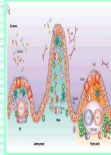
Comprehensive IgG Food Allergy Test + C. albicans, S. cerevisiae (94) - Dry Blood Spot

Food Category	Food Item	Value	Food Category	Food Item	Value
Dairy	Casein	2.79	Grains	Barley	3.38
	Cheese	3.10		Buckwheat	1.81
	Goat Cheese	1.53		Corn	1.33
	Milk	2.31			
	Mozzarella Cheese	3.04			
	Whey	3.34			
	Yogurt	1.26			
Legumes - Beans and Peas	Garbanzo Bean	2.30	Nuts and Seeds	Almond	5.91
	Green Bean	1.19		Cashews	3.21
	Kidney Bean	0.93		Flax	2.34
	Lentil	1.73		Hazelnut	2.23
	Lima Bean	1.43		Peanut	2.28
	Pea	1.59		Pecan	2.41
	Pinto Bean	1.20		Pistachio	1.90
	Soybean	4.98		Sesame	3.39
Fruit	Apple	3.48	Sunflower	1.18	
	Apricot	2.23	Walnut	4.19	
	Banana	1.78			
	Blueberry	1.67			
	Coconut	1.71			
	Cranberry	0.81			
	Grape	1.04			
	Grapefruit	0.90			
	Lemon	1.02			
	Orange	0.84			
	Papaya	1.91			
	Peach	0.81			
	Pear	0.74			
	Pineapple	1.65			
Plum (Prune)	0.74				
Strawberry	0.94				
Watermelon	1.88				
Fish / Seafood	Cod Fish	1.24			
	Crab	1.16			
	Halibut	1.34			
	Lobster	1.31			
	Salmon	1.14			
	Sardine	0.63			
	Shrimp	1.33			
	Tuna	0.92			
	Meat/Fowl	Beef	1.96		
		Chicken	1.53		
		Egg White	2.54		
		Egg Yolk	1.71		
		Lamb	1.40		
		Pork	1.58		
Turkey		1.22			
Gluten		Gladin	3.72		
		Millet	1.56		
		Oat	2.68		
		Rice	1.26		
		Rye	1.43		
		Sorghum	1.26		
		Wheat Gluten	5.26		
	Wheat	4.23			

Testing performed by The Great Plains Laboratory, Inc., Lenexa, Kansas. The Great Plains Laboratory has developed and determined the performance characteristics of this test. This test has not been evaluated by the U.S. Food and Drug Administration.



- ❖ Mleko i jego pochodne
- ❖ Warzywa strączkowe
- ❖ Owoce
- ❖ Zboża
- ❖ Ryby i owoce morza
- ❖ Mięso czerwone i białe
- ❖ Jajka
- ❖ Orzechy
- ❖ Warzywa
- ❖ Candida i drożdże
- ❖ Cukier
- ❖ Kawa
- ❖ Mleko
- ❖ Czekolada



Biomarkery: Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP)

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie



LAB#:
PATIENT:
ID:
SEX:
AGE:

DNA Methylation Pathway Profile, Blood Spot

Gene Name / Variation	RESULTS		Call	Notes
	Mutation Not Present	Mutation(s) Present		
SHMT / C1420T		+/-	Hetero	Minus "-" represents no mutation
AHCY / 1	-/-		A	Plus "+" represents a mutation
AHCY / 2	-/-		T	"/" indicates there is no mutation
AHCY / 19	-/-		A	
MTHFR / C677T	+/-		C	"+/-" indicates there is one mutation
MTHFR / A1298C	-/-		A	"+/" indicates there is a double mutation
MTHFR / 3	-/-		C	
MTR / A2756G		+/+	Hetero	
MTRR / A60G		+/-	Hetero	
MTRR / H595Y	-/-		C	
MTRR / K350A	-/-		A	
MTRR / R415T	-/-		C	
MTRR / S257T	-/-		T	
MTRR / 11		+/-	Hetero	
BHMT / 1	-/-		A	
BHMT / 2		+/-	Hetero	
BHMT / 4		+/+	C	
BHMT / 8		+/+	T	
CBS / C699T	-/-		C	
CBS / A360A	-/-		C	
CBS / N212N	-/-		C	
COMT / V158M		+/+	A	
COMT / H62H		+/+	T	
COMT / 61	-/-		G	
SUOX / S370S	-/-		CG	
VDR / Taq1	-/-		C	
VDR / Fok1	-/-		C	
MAO A / R297R	-/-		G	
NOS / D298E	-/-		G	
ACAT / 1-02		+/-	Hetero	

Comments:

Date Collected: 11/08/2012
Date Received: 11/13/2012
Date Completed: 12/10/2012

*For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

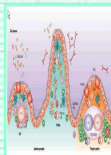
Methodology: MassARRAY iPLEX platform by Sequenom

DOCTOR'S DATA, INC. • ADDRESS: 3755 Illinois Avenue, St. Charles, IL 60174-2420 • CLIA ID NO: 14D0646470 • MEDICARE PROVIDER NO: 148453
Analyzed by Bioserve Biotechnologies, 9000 Virginia Manor Road, Suite 207, Beltsville, MD 20705

0001867

MUTACJE

- ❖ Heterozygota +/-
- ❖ Homozygota +/+
- ❖ Bez mutacji -/-



Biomarkery: Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP)

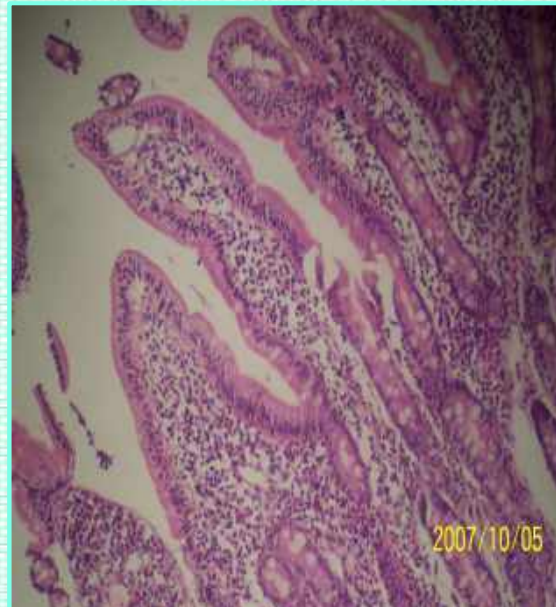
Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Skrót	Enzym	Ekspresja biochemiczna
SHMT	hydroksymetylotransferaza serynowa	Inhibitor metylacji. B6, metylowana witamina B12, foliany
MTHFR	Reduktaza metylenotetrahydrofolianowa	Nowotwór. Metylowana witamina B12
MTR	Syntaza metioninowa	Uzupełnia metylovaną witaminę B12
MTRR	Reduktaza syntazy metioninowej	↓ Uszkodzenie chromosomalne w zaburzeniach żołądkowo-trawiennych. ↑ Metylowana witamina B12, foliany i odpowiednia dieta
BHMT	metylotransferaza betaina - homocysteina	Homocysteina Cynk, metylowana witamina B12 i foliany.
CBS	Beta syntaza cystationinowa	Tauryna i amoniak ADHD, ZOK, zaburzenia dwubiegunowe, ataki paniki, Anoreksja/Bulimia.
COMT	Katecholo-O-Metylotransferaza	Rozkłada katecholaminy neuroprzebieżnikowe ADHD, zaburzenia żołądkowo-trawienne

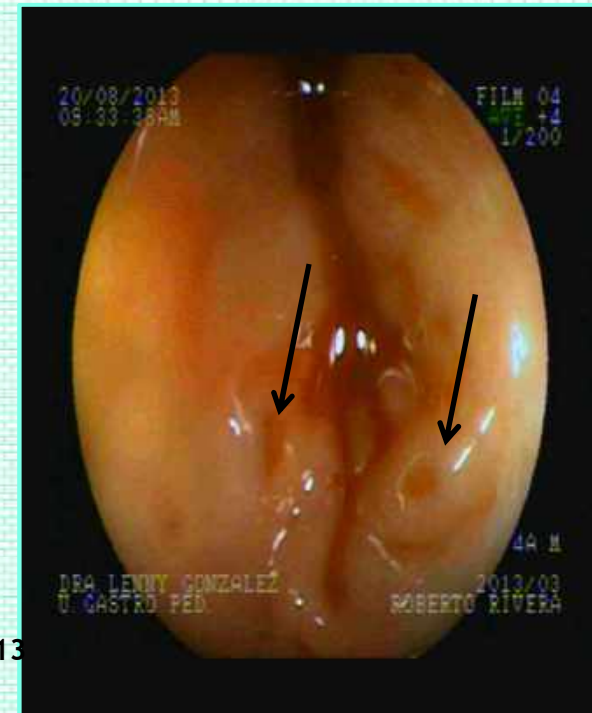


Wybrane obrazy dotyczące chorób żołądka i jelit w ramach ZSA.

Najważniejsze i najczęstsze odkrycia endoskopowe u dzieci neurotypowych z grupy kontrolnej.



- Horvath i in., 1999.
- Torrente i in., 2002
- Ashwood i in., 2004.
- González i in., 2006.
- Krigsman i in., 2010
- Walker, Fortunato, González, Krigsman, 2013



Objawy
żołądkowo-
jelitowe w



Przewód pokarmowy

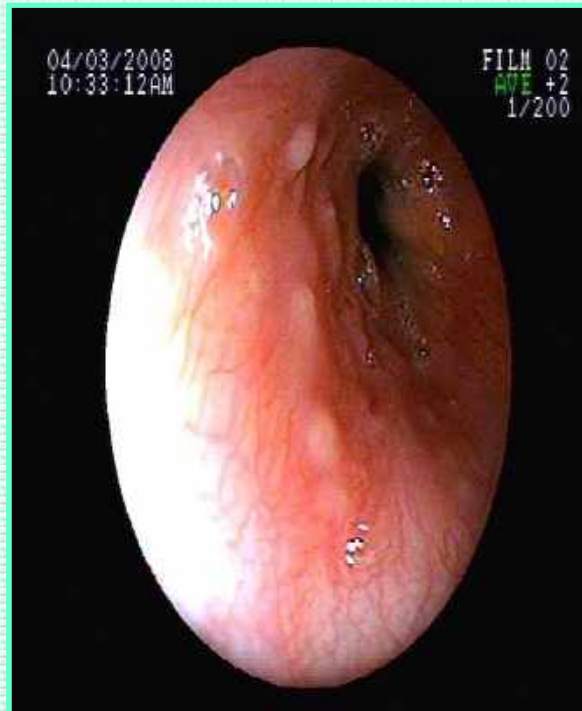
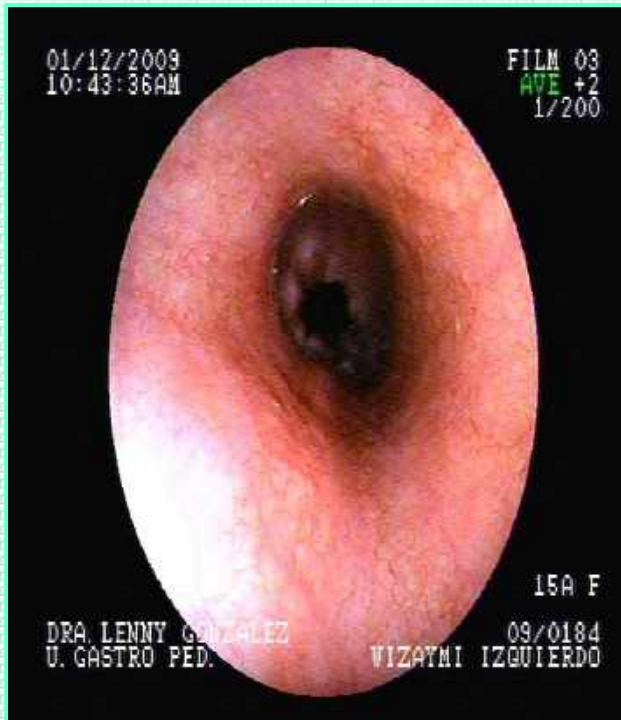
Objawy żołądkowo-jelitowe w autyzmie

Zapalenie błony śluzowej przełyku spowodowane refluksem żołądkowo-przełykowym



Przepuklina rozworu przełykowego stopnia II

Eozynofilowe zapalenie przełyku



González L, Martínez M i in. w: Arch Venez Puer Pediatr 2006;(69)1:19-25



Biopsje śluzówki przełyku

Objawy

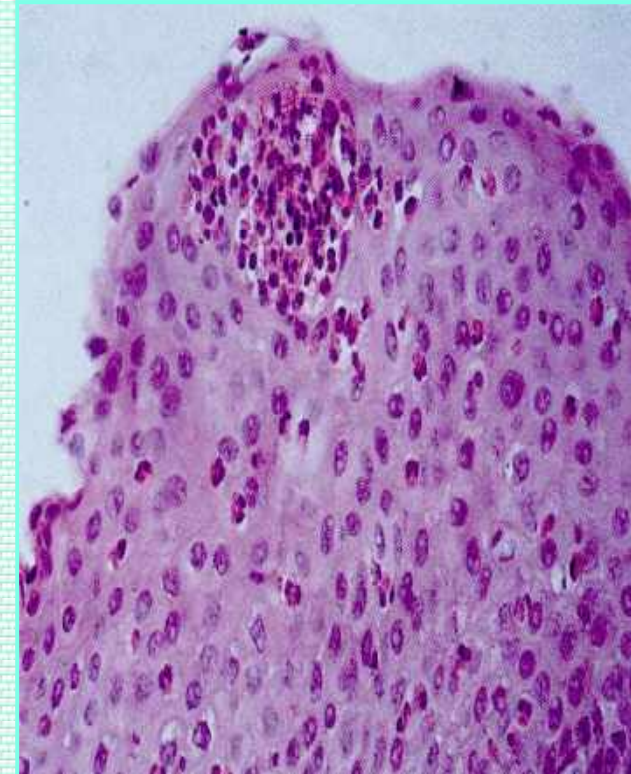
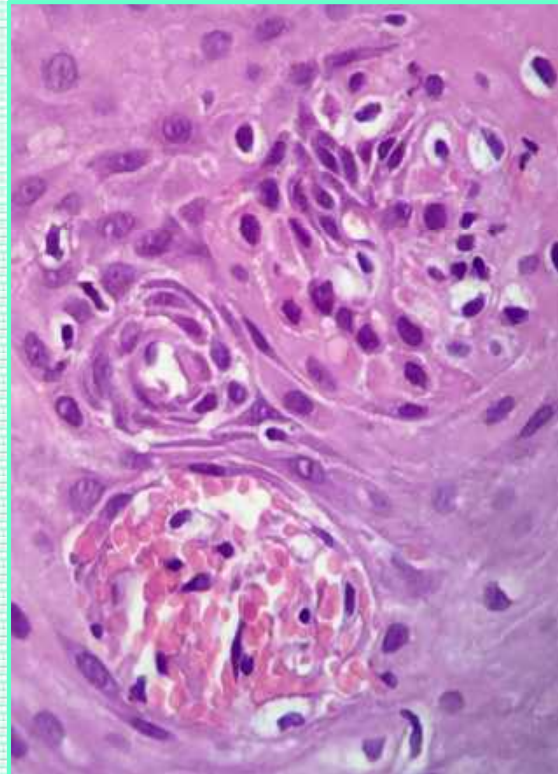
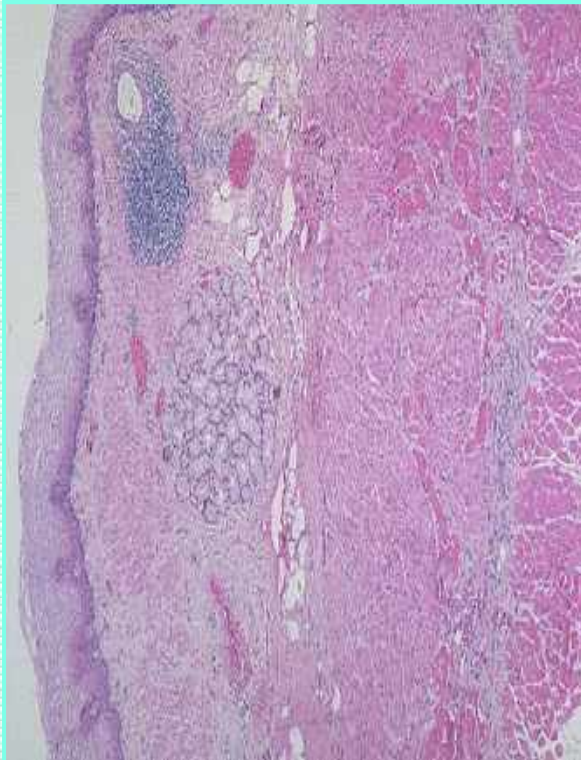
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Stan w normie

Zapalenie błony śluzowej przełyku
spowodowane refluksem zażołądkowo-
przełykowym

Eozynofilowe
zapalenie przełyku

Papilomato





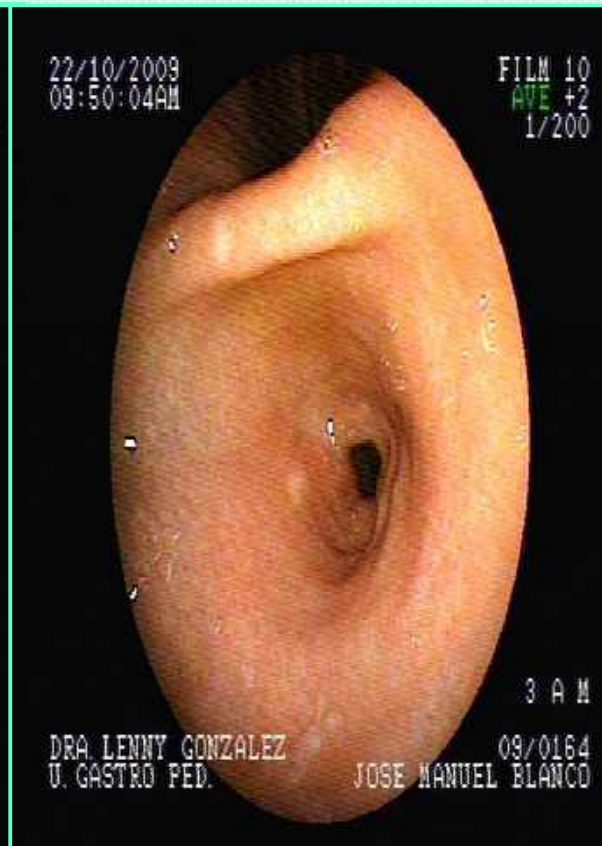
Żołądek

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Nadżerkowe zapalenie żołądka
z
Refluksiem Dwunastnicowo-
Żołądkowym

Zapalenie żołądka z
wykwitami

Ostre krwotoczne zapalenie
żołądka



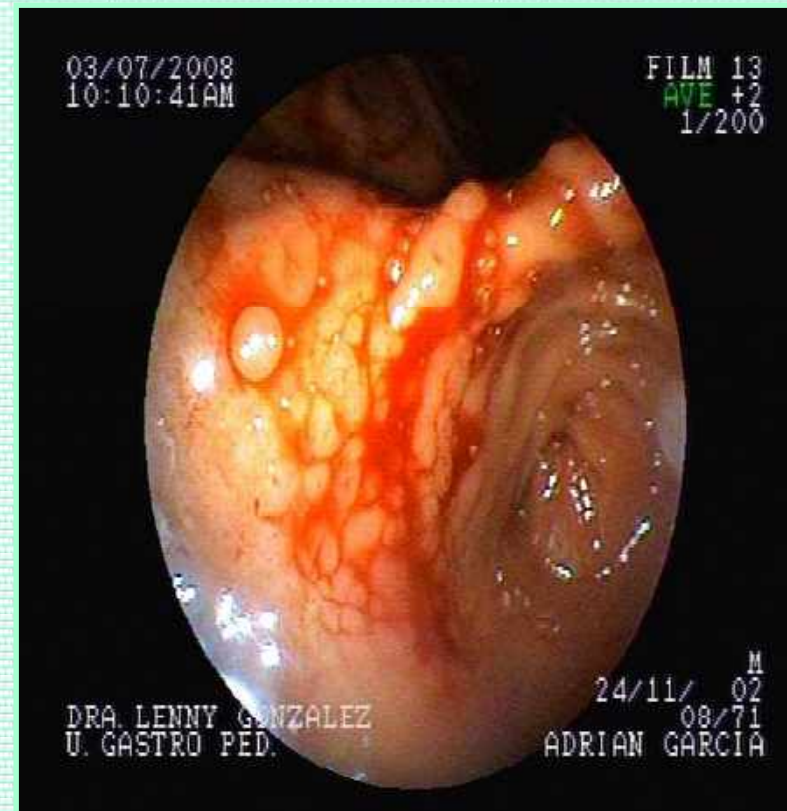
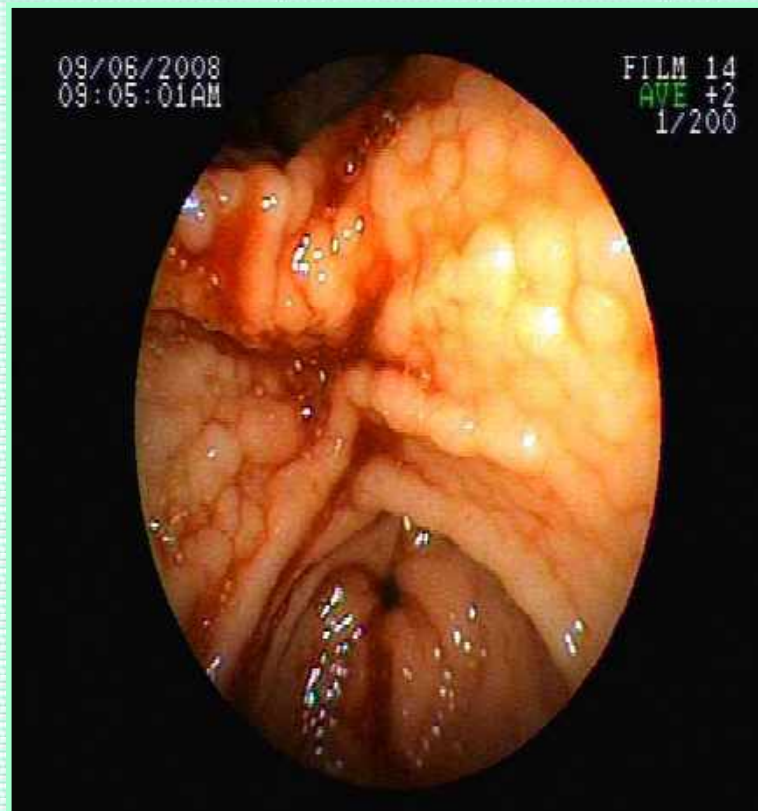
González L, Martínez M i in. w: Arch Venez Puer Pediatr 2006;(69)1:19-25



Żołądek

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Guzkowy wygląd wpustu: Ostre zapalenie
żołądka ze względu na *Helicobacter pylori*



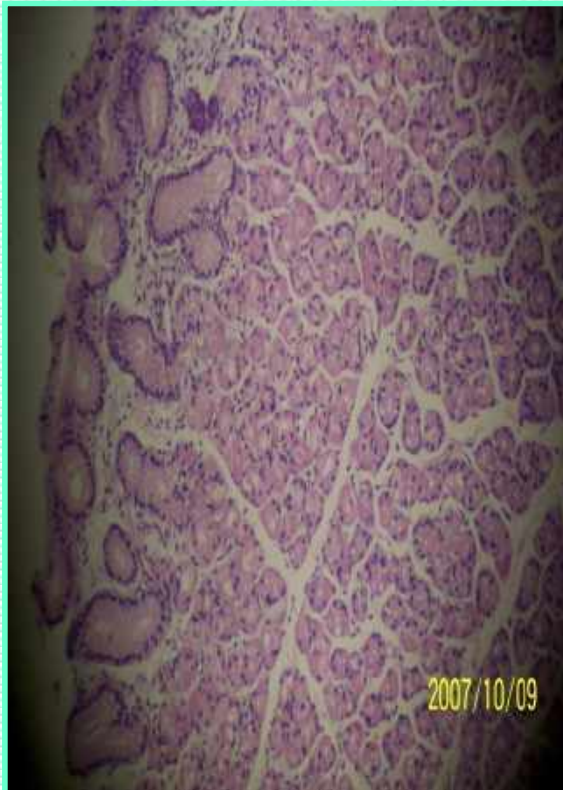
González L, Martínez M i in. w: Arch Venez Puer Pediatr 2006;(69)1:19-25



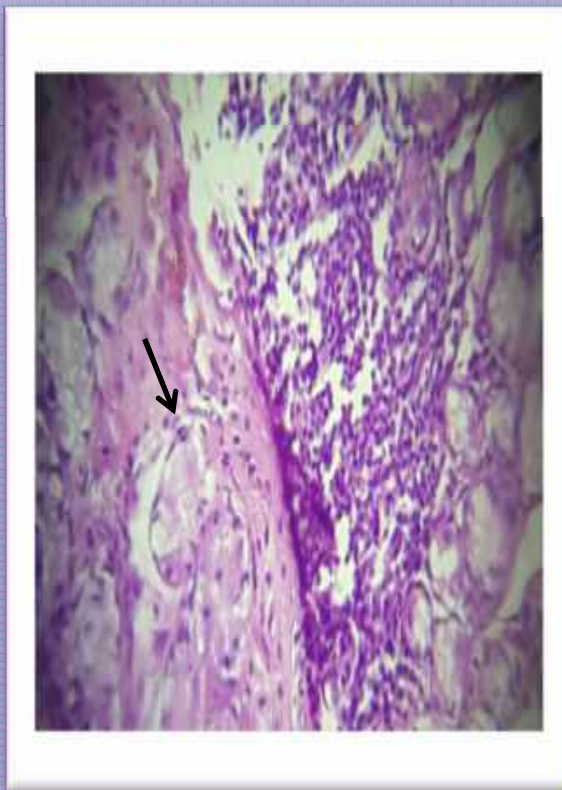
Biopsje śluzówki żołądka

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

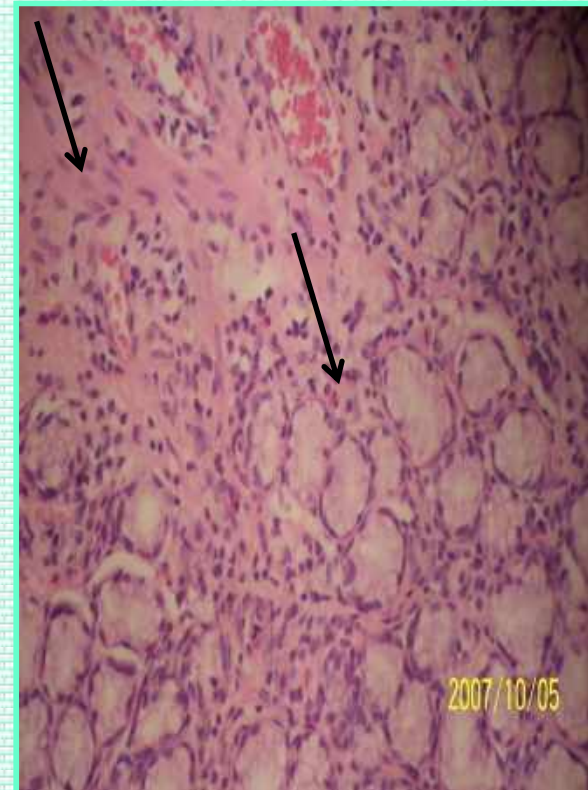
Stan normalny



Przewlekłe zapalenie
żołądka ze względu na
Hp



Eozynofilowe
zapalenie żołądka



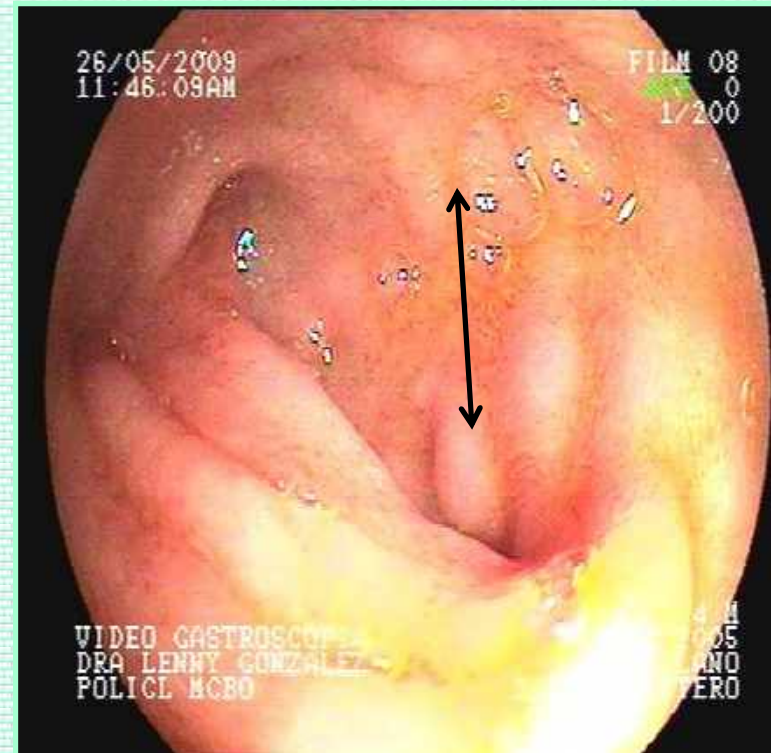


Dwunastnica

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Dwunastnica w normie

Guzkowata opuszka dwunastnicy





Dwunastnica

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Guzkowata opuszka dwunastnicy

Wrzody opuszki

Guzowata opuszka
dwunastnicy

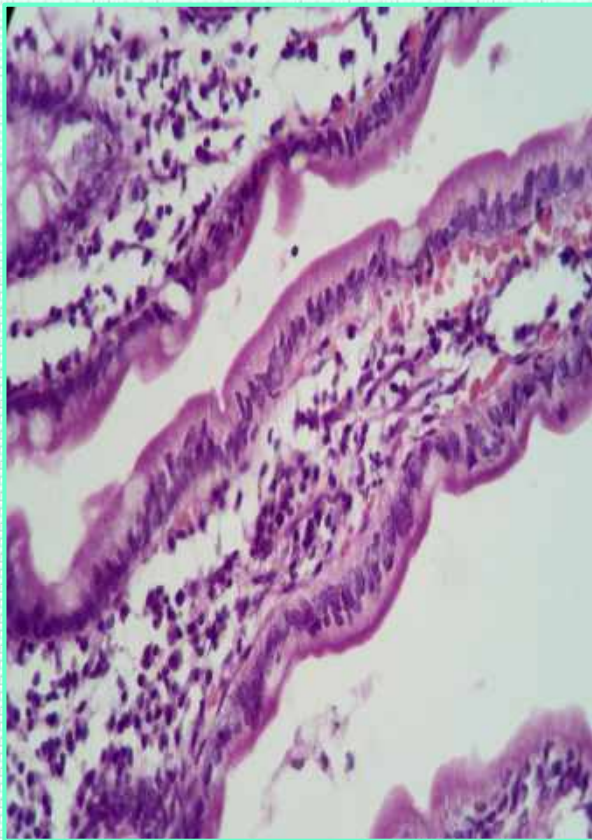




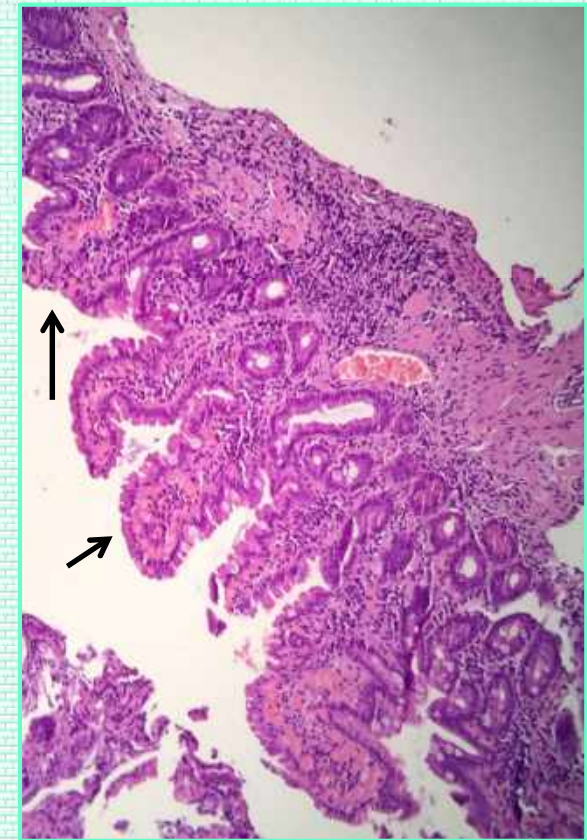
Biopsje błony śluzowej dwunastnicy

Objawy żołądkowo-jelitowe w autyzmie

Zdrowe kosmki jelitowe



Kosmki jelitowe poszerzone i skrócone





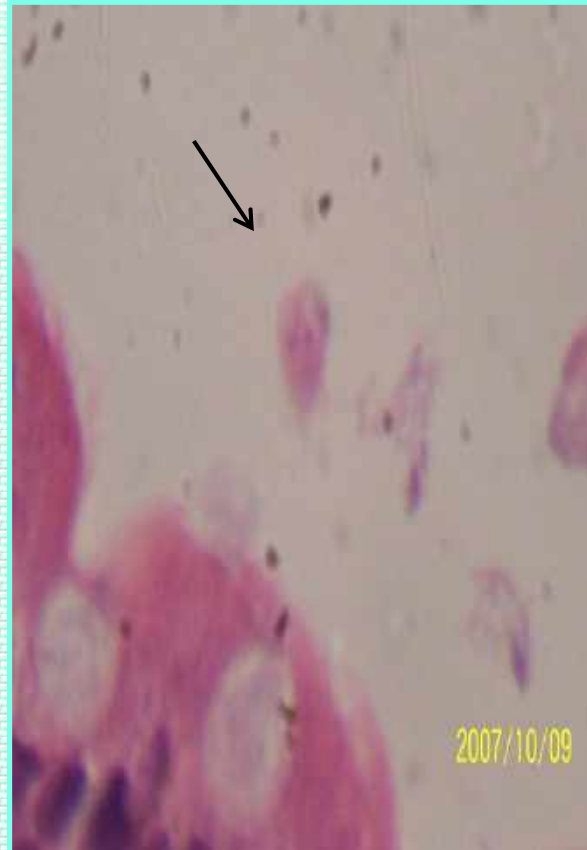
Biopsje błony śluzowej dwunastnicy

Objawy żołądkowo-jelitowe w autyzmie

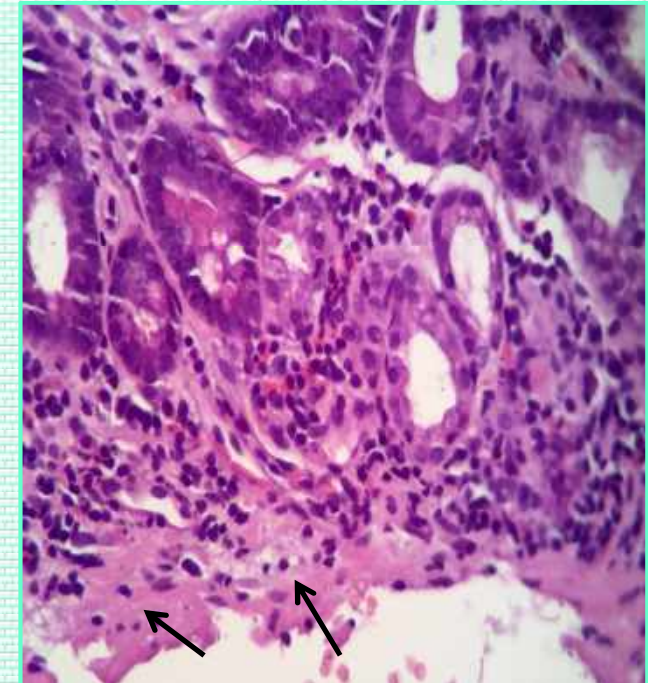
Ostre zapalenie dwunastnicy z HNL

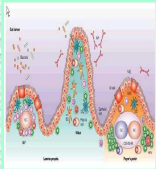


Giardioza



Eozynofilowe zapalenie dwunastnicy





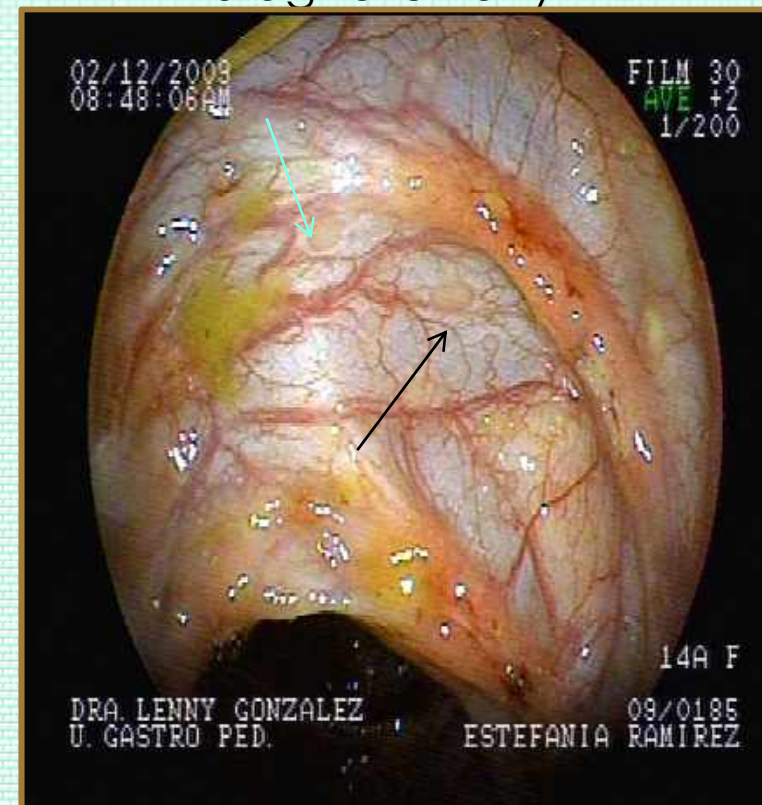
Jelito grube

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Jelito poprzeczne w normie



Jelito grube z guzkowym
przerostem
u pacjenta ze
zdiagnozowanym

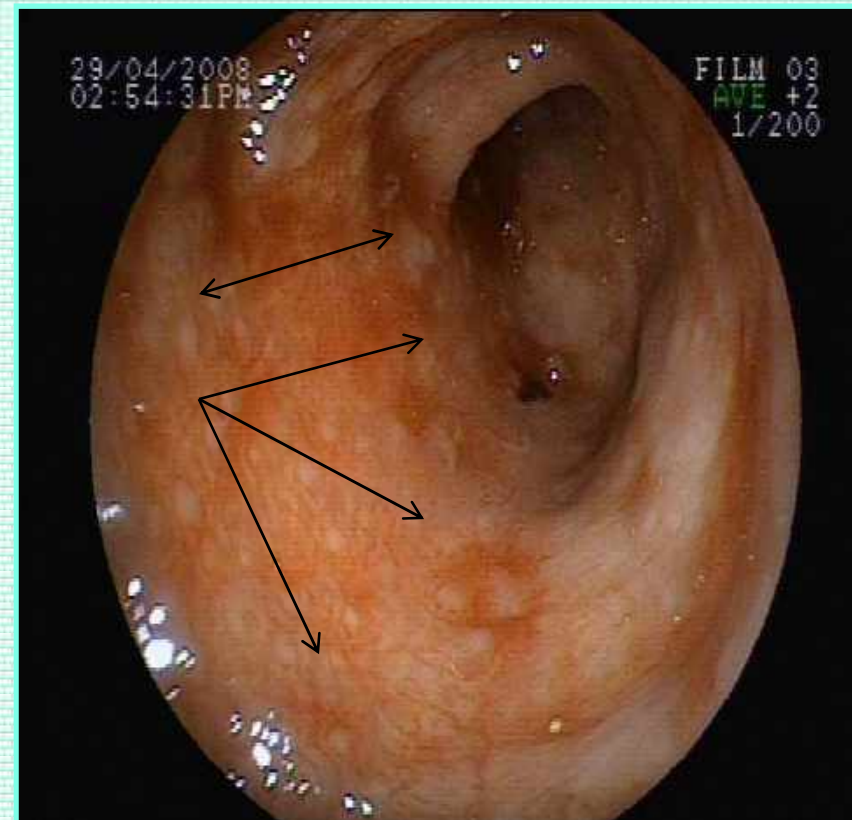
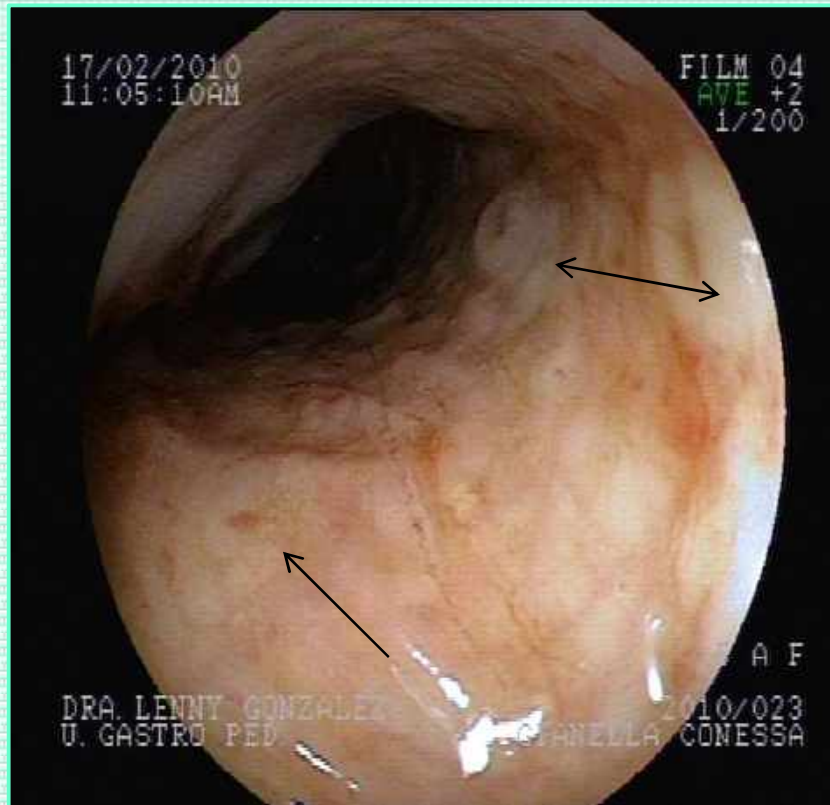




Jelito grube

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

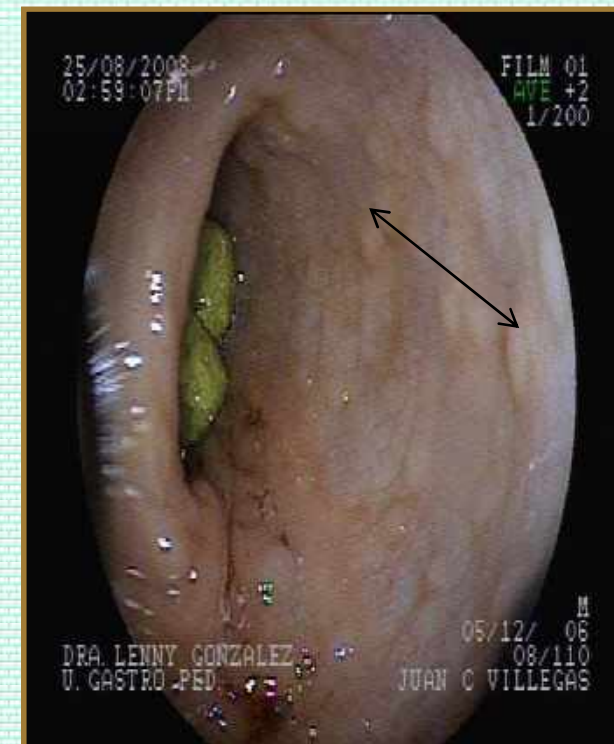
Zapalenie jelita grubego z przerostem limfoidalnym
u dzieci z diagnozą głębokiego autyzmu





Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Zapalenie jelita grubego z różnymi rodzajami przerostu guzowatego



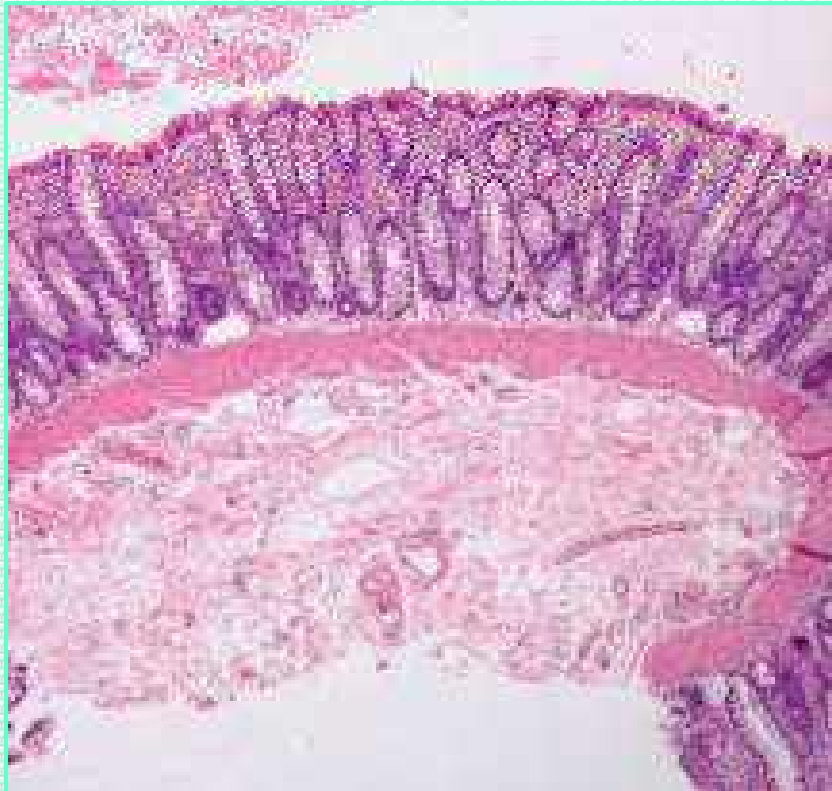
Jelito
grube



Biopsje błony śluzowej jelita grubego

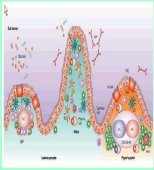
Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Biopsja w normie



Eozynofilowe przewlekłe umiarkowane z
36 Eos/CAP



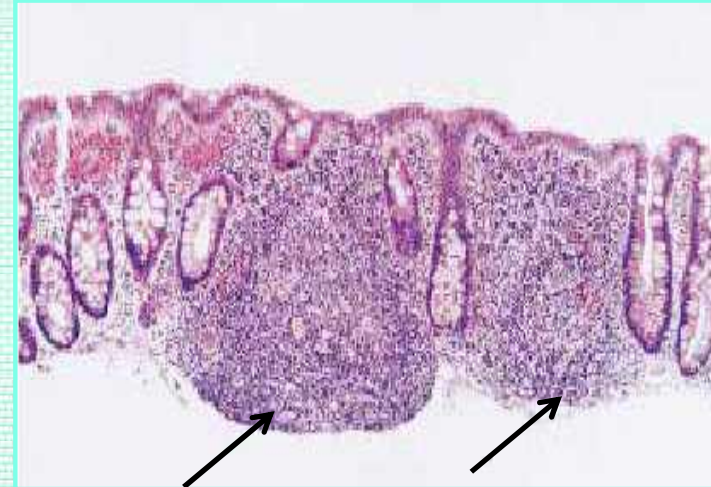
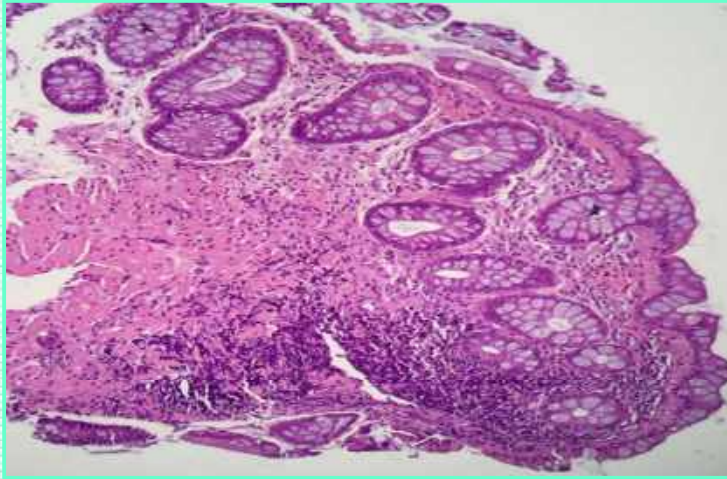


Biopsje błony śluzowej jelita grubego

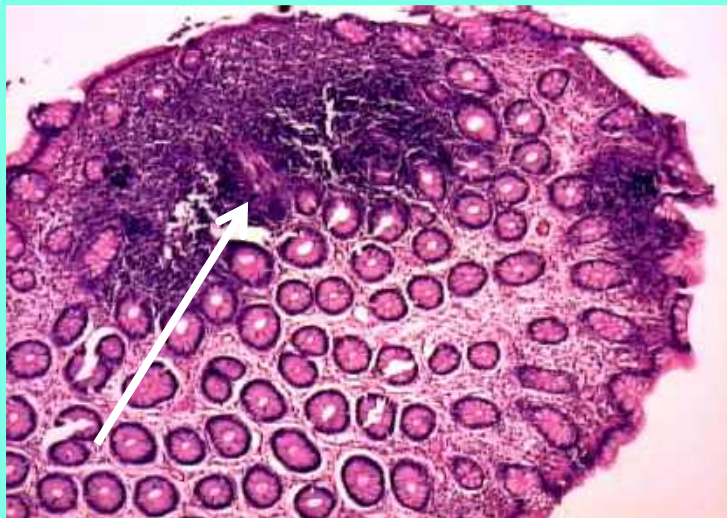
Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

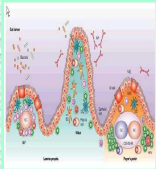
Przewlekłe zapalenie jelita grubego z

HNL



Zgrupow
ania
Limfoidal
ne



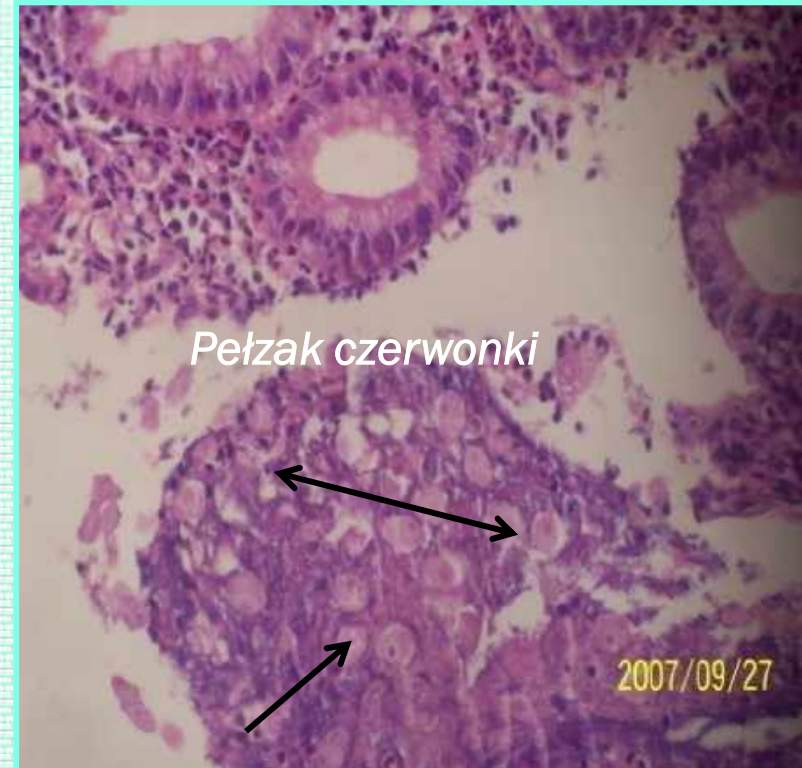


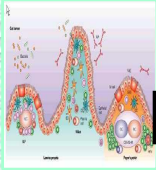
Biopsje błony śluzowej jelita grubego

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Zgrupowania limfoidalne

Zapalenie jelita
grubego wywołane przez ameby

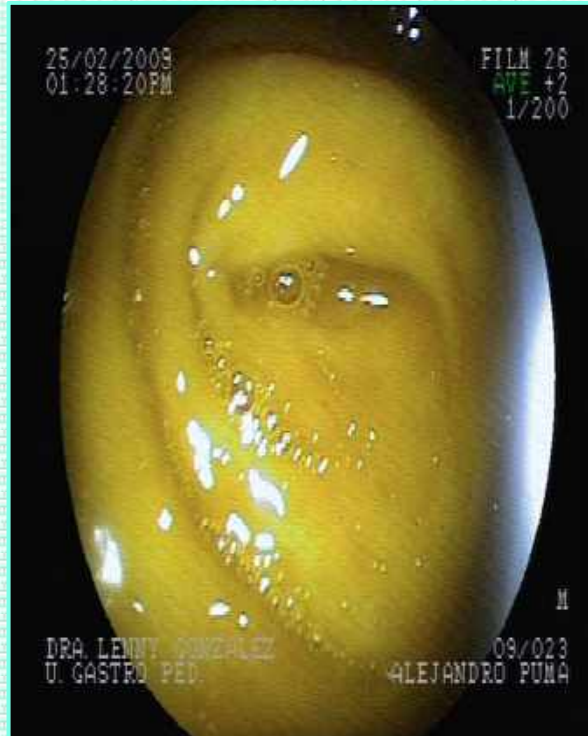




Końcowy odcinek jelita krętego w normie

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Otwór wyrostka robaczkowego



Zastawka
krętniczno-kątnicza



Końcowy odcinek
jelita krętego w normie





Końcowy odcinek jelita krętego

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Lekki przerost guzkowy

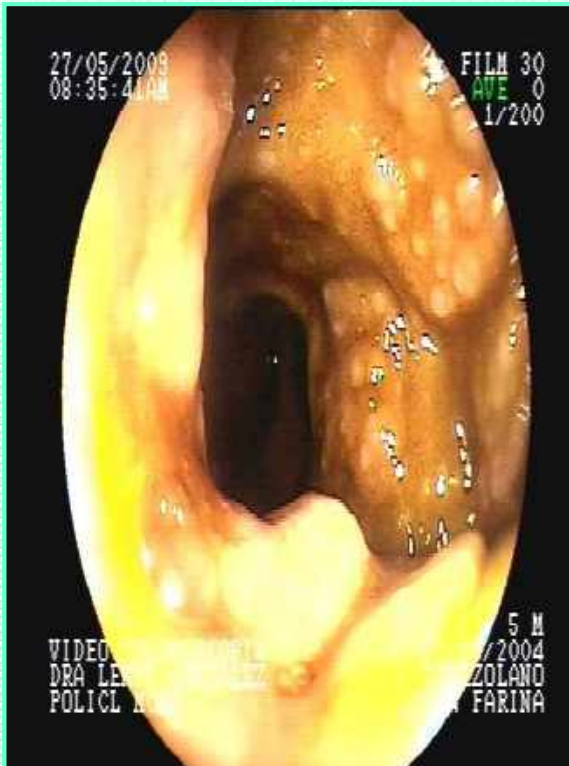
Umiarkowany przerost guzkowy

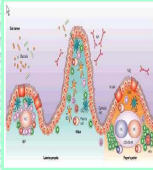


Końcowy odcinek jelita krętego

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

Ostry przerost guzkowy





Badanie histologiczne

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w



INFORME DE BIOPSIA

ENVIADO POR: DRA. LENNY G. GONZÁLEZ CH.
PACIENTE: HERRERA ROA, ANDRÉS FELIPE.
EDAD: 20 AÑOS.

BIOPSIA N°: B.15-2767
FECHA RECEPCIÓN: 29/09/2015.

MOTIVO DE CONSULTA: REVISIÓN DE BLOQUES. IDX.: AUTISMO MODERADO. ALERGIJA ALIMENTARIA SEVERA. DISBIOSIS Y CANDIDIASIS INTESTINAL EN ESTUDIO.

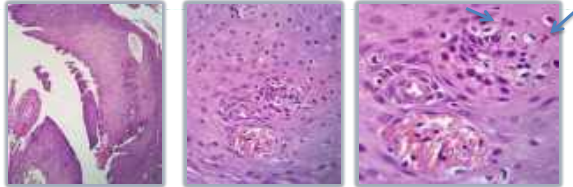
MATERIAL REMITIDO: 1. ESÓFAGO. 2. ESTÓMAGO. 3. DUODENO. 4. ILEON. 5. SIGMOIDES. 6. RECTO

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA:

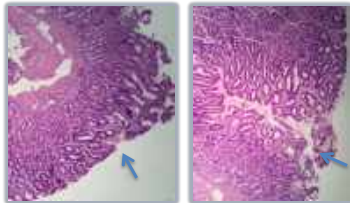
Se reciben seis (6) bloques de parafina, identificados con los números 15EQ044979 A, D, E, F, J y K, que corresponden a esófago, estómago, duodeno, ileon, sigmoides y recto respectivamente. Se realizan cortes seriados del material de cada uno de los bloques y se colorean con H/E.

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:

1. "Esófago": Las secciones histológicas muestran epitelio escamoso no queratinizado con moderada acantopapilomatosis, leve hiperplasia de células basales y permeación del tercio inferior del epitelio por aislados leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. No se observan eosinófilos. Se evidencian escasos espacios intercelulares estrechos en la capa basal. Congestión leve del corion papilar. Ausencia de ulceraciones, agentes infecciosos o células neoplásicas.



2. "Estómago": Las secciones histológicas corresponden a mucosa antral y muestran pequeñas áreas de esfacelamiento del epitelio superficial con depósito de material fibrinohemorrágico sobre el corion denudado. La arquitectura de los compartimentos foveolar y glandular se encuentra conservada, sin atipias citológicas. En el corion interglandular se observa leve congestión vascular y moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con escasos eosinófilos (hasta 6 eosinófilos por campo de alto poder) y leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, algunos de los cuales permean el epitelio superficial. No se observan elementos baciliformes compatibles con Helicobacter pylori ni cúmulos linfoides. Ausencia de células displásicas o neoplásicas.



Torre "Anexo D", Piso 6, Ofic. PH-C - Av. Sorocaíma, San Bernardino - Telfs.: (0212) 550.19.22 - 550.16.98
Celular: (0414) 249.97.96 - (0414) 137.35.30 - Caracas

Przelyk i żołądek

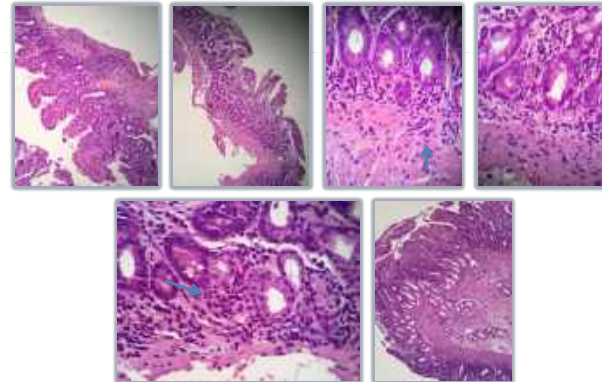


INFORME DE BIOPSIA

ENVIADO POR: DRA. LENNY G. GONZÁLEZ CH.
PACIENTE: HERRERA ROA, ANDRÉS FELIPE.
EDAD: 20 AÑOS.

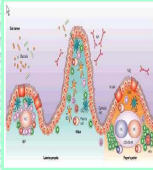
BIOPSIA N°: B.15-2767
FECHA RECEPCIÓN: 29/09/2015.

3. "Duodeno": Las secciones histológicas muestran mucosa duodenal con vellosidades ligeramente acortadas, algunas levemente engrosadas y otras adelgazadas con esfacelamiento del epitelio superficial sin otros cambios asociados. No se observa incremento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de las criptas ni inversión del radio vellosidad/cripta. El corion de la mucosa presenta pequeños cúmulos linfoides, congestión vascular, predominantemente superficial y moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con eosinófilos (dispuestos en parches, en número de 38 eosinófilos por campo de alto poder, intersticiales, permeando el epitelio superficial y la muscular de la mucosa) y leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, algunos de los cuales se observan además permeando el epitelio superficial. No se observan agentes infecciosos. Ausencia de células displásicas o neoplásicas.



Torre "Anexo D", Piso 6, Ofic. PH-C - Av. Sorocaíma, San Bernardino - Telfs.: (0212) 550.19.22 - 550.16.98
Celular: (0414) 249.97.96 - (0414) 137.35.30 - Caracas

Dwunastnica



Badanie histologiczne

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w

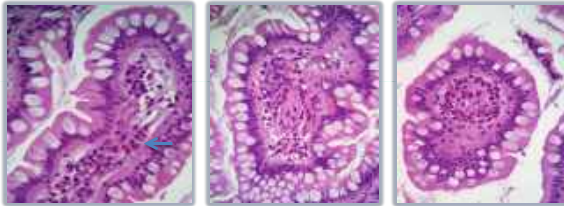


INFORME DE BIOPSIA

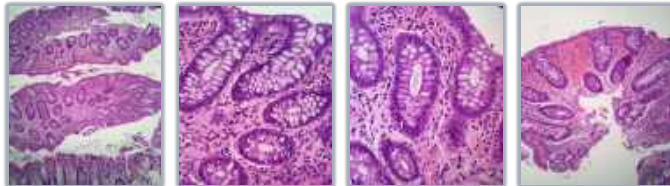
ENVIADO POR: DRA. LENNY G. GONZÁLEZ CH.
PACIENTE: HERRERA ROA, ANDRÉS FELIPE.
EDAD: 20 AÑOS.

BIOPSIA N°: B.15-2767
FECHA RECEPCIÓN: 29/09/2015.

4. "Ileon": Las secciones histológicas corresponden a mucosa de ileon y muestran conservación de la arquitectura de las vellosidades. No se evidencia inversión del radio vellosidad/cripta, incremento de linfocitos intraepiteliales ni hiperplasia de las criptas. En la lámina propia se observa edema, congestión vascular, áreas de hemorragia reciente subepitelial y moderado infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos, leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos (30 eosinófilos por campo de alto poder) de localización intersticial, así como permeando el epitelio superficial y la muscular de la mucosa. No se observan agentes infecciosos. Ausencia de células displásicas o neoplásicas.



5. "Sigmoides": Las secciones histológicas corresponden a mucosa colónica con conservación del epitelio superficial y de la arquitectura de las criptas, sin atipias citológicas. Áreas de hemorragia reciente subepitelial y moderado infiltrado inflamatorio predominantemente linfoplasmocitario con eosinófilos (5 - 8 eosinófilos por campo de alto poder) y leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, algunos de los cuales permean el epitelio superficial. No se observa criptitis. No se observan agentes infecciosos. Ausencia de células displásicas o neoplásicas.



Torre "Anexo D", Piso 6, Ofic. PN-C - Av. Saracaima, San Bernardino - Telfs.: (0212) 550.19.22 - 550.16.98
Celular: (0414) 249.97.96 - (0414) 137.33.30 - Caracas

Końcowy odcinek jelita krętego y esica

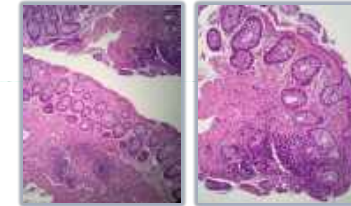


INFORME DE BIOPSIA

ENVIADO POR: DRA. LENNY G. GONZÁLEZ CH.
PACIENTE: HERRERA ROA, ANDRÉS FELIPE.
EDAD: 20 AÑOS.

BIOPSIA N°: B.15-2767
FECHA RECEPCIÓN: 29/09/2015.

5. "Recto": Las secciones histológicas muestran mucosa rectal sin alteraciones arquitecturales y con conservación del epitelio superficial. Presencia de cúmulos linfoides algunos de los cuales producen disrupción de la muscular de la mucosa. Moderado infiltrado inflamatorio predominantemente linfoplasmocitario con escasos eosinófilos (4 eosinófilos por campo de alto poder) y leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, algunos de los cuales permean el epitelio superficial. No se observan agentes infecciosos. Ausencia de células displásicas o neoplásicas.



DIAGNÓSTICO:

1. MUCOSA ESOFÁGICA; BIOPSIA ENDOSCÓPICA (BLOQUE DE REVISIÓN "A"):
ESOFAGITIS POR REFLUJO.
NO SE OBSERVAN EOSINÓFILOS.
NO SE OBSERVAN AGENTES INFECCIOSOS.
AUSENCIA DE CÉLULAS DISPLÁSICAS O NEOPLÁSICAS.

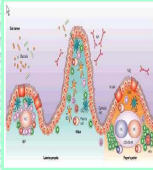
2. MUCOSA GÁSTRICA (ANTRO); BIOPSIA ENDOSCÓPICA (BLOQUE DE REVISIÓN "D"):
GASTRITIS CRÓNICA ACTIVA LEVE EROSIVA.
NO SE OBSERVA Helicobacter pylori.
AUSENCIA DE CÚMULOS LINFOIDES.
AUSENCIA DE CÉLULAS DISPLÁSICAS O NEOPLÁSICAS.

3. MUCOSA DUODENAL; BIOPSIA ENDOSCÓPICA (BLOQUE DE REVISIÓN "E"):
DUODENITIS CRÓNICA ACTIVA MODERADA CON INCREMENTO DE EOSINÓFILOS (*)
CONTAJE DE EOSINÓFILOS: 36 EOSINÓFILOS POR CAMPO DE ALTO PODER.
PRESENCIA DE CÚMULOS LINFOIDES.
AUSENCIA DE AGENTES INFECCIOSOS.
AUSENCIA DE CÉLULAS DISPLÁSICAS O NEOPLÁSICAS.

4. MUCOSA DE ILEON; BIOPSIA ENDOSCÓPICA (BLOQUE DE REVISIÓN "F"):
ILEITIS CRÓNICA ACTIVA MODERADA CON INCREMENTO DE EOSINÓFILOS (*)
CONTAJE DE EOSINÓFILOS: 30 EOSINÓFILOS POR CAMPO DE ALTO PODER.
AUSENCIA DE AGENTES INFECCIOSOS.
AUSENCIA DE CÉLULAS DISPLÁSICAS O NEOPLÁSICAS.

Torre "Anexo D", Piso 6, Ofic. PN-C - Av. Saracaima, San Bernardino - Telfs.: (0212) 550.19.22 - 550.16.98
Celular: (0414) 249.97.96 - (0414) 137.33.30 - Caracas

Odbyt



Badanie histologiczne

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie



INFORME DE BIOPSIA

ENVIADO POR: DRA. LENNY G. GONZÁLEZ CH.
PACIENTE: HERRERA ROA, ANDRÉS FELIPE
EDAD: 20 AÑOS.

BIOPSIA N°: B.15-2767
FECHA RECEPCIÓN: 29/09/2015.

DIAGNÓSTICO:

5. **MUCOSA DE SIGMOIDES; BIOPSIA ENDOSCÓPICA (BLOQUE DE REVISIÓN "J"):**
COLITIS CRÓNICA ACTIVA LEVE A MODERADA.
CONTAJE DE EOSINÓFILOS: 6 - 8 EOSINÓFILOS POR CAMPO DE ALTO PODER.
AUSENCIA DE AGENTES INFECCIOSOS.
AUSENCIA DE CÉLULAS DISPLÁSICAS O NEOPLÁSICAS.

6. **MUCOSA DE RECTO; BIOPSIA ENDOSCÓPICA (BLOQUE DE REVISIÓN "K"):**
RECTITIS CRÓNICA ACTIVA LEVE A MODERADA.
CONTAJE DE EOSINÓFILOS: 4 EOSINÓFILOS POR CAMPO DE ALTO PODER.
PRESENCIA DE CUMULOS LINFÓIDES.
AUSENCIA DE AGENTES INFECCIOSOS.
AUSENCIA DE CÉLULAS DISPLÁSICAS O NEOPLÁSICAS.

COMENTARIO:

(*) El incremento de eosinófilos se ha descrito en alergia alimentaria, parasitosis, reacción a ciertos medicamentos, toxicidad por metales pesados entre otras causas.

En el material examinado no se observan características histológicas de enfermedad celíaca. La ausencia de incremento de linfocitos intraepiteliales (menor de 30 por 100 enterocitos), sin atrofia de vellosidades ni evidente hiperplasia de las criptas podría corresponder a Lesión Tipo 0 o preinfiltrativa de la clasificación de Marsh-Oberhuber para Enfermedad Celíaca en caso de su sospecha clínica, o bien a la normalización de la mucosa, en caso de existir diagnóstico establecido por correlación de una biopsia anterior (que presentase lesión anatomopatológica característica), en ambos casos con marcadores serológicos positivos y compatibilidad de HLA DQ2 o DQ8. La negatividad de las pruebas serológicas y/o la ausencia de HLA DQ2 o DQ8 hace poco probable el diagnóstico de Enfermedad celíaca, debiendo descartarse otras causas de Síndrome de Malabsorción Intestinal.

Dra. Yvonne Boutureira
ANATOMOPATÓLOGO
RIF V-06816077-0
MPPS: 34246 CMDF: 14293

Dra. Ana Elia Guerra 02.10.15

Torre "Anexo D", Piso 6, Ofic. PH-C - Av. Suroccaima, San Bernardino - Telfs.: (0212) 550.19.22 - 550.36.98
Celular: (0414) 249.97.96 - (0414) 137.35.30 - Caracas

Niektóre zaobserwowane trudności zgłoszone w raportach.

- Brak opisów odkryć charakterystycznych dla błony śluzowej.
- Zastosowanie kryteriów z Sydney dla klasyfikacji zapalenia żołądka.
- Ocena mikrokosmków jelitowych oraz relacji między gruczołami a kosmkami.
- Brak opisu nacieku zapalnego.
- Brak podanej liczby eozynofiliów, PMN, limfocytów śród nabłonkowych w dwunastnicy, końcowym odcinku jelita krętego i grubego.



Badanie histologiczne

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- @ Istnieją opisy przewlekłego zapalenia, sięgającego od przełyku po jelito grube i końcowy odcinek jelita krętego u dzieci z ZSA w porównaniu do dzieci neurotypowych.
- @ Przewlekłe zapalenie jelita krętego
- @ Przewlekłe zapalenie jelita grubego
- @ Naciek eozynofilowy na warstwę jelita
- @ ↑ stanowi o częstotliwości i stopniu ciężkości stanów zapalnych u autystyków w porównaniu do osób z grupy kontrolnej.
- @ **HNL (limfoidalny przerost guzkowaty)** stanowi statystyczną podstawę do tworzenia prognoz na temat częstotliwości stanów zapalnych jelita krętego i grubego.
- @ **HNL** stanowi część długiego procesu immunopatologicznego.

- Horvath i in., 1999.
- Torrente i in., 2002
- Ashwood i in., 2004.
- González i in., 2006.
- Krigsman i in., 2010
- Walker, Fortunato, González, Krigsman, 2013
- Krigsman A, Teorie zależności osi jelita-mózg Robaki, w zaburzeniach rozwojowych u dzieci. Jelita i zachowania, 2013, (2) 27-46.



Badanie histologiczne: Badania immunohistochemiczne.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- Ⓢ Badanie stosowane dla celów zdefiniowania określonej grupy limfocytów obecnych w błonie jelita grubego i krętego w stanie zapalnym.

Odkrycia:

- Ⓢ ↑ liczba limfocytów śród nabłonkowych na powierzchni nabłonka.
- Ⓢ ↑ # eozynofiliów na warstwie własnej
- Ⓢ ↑ # CD3, CD8+, $\gamma\delta$ komórek T, plazmocytów.
- Ⓢ Proliferacja komórek nabłonkowych w jelicie poprzecznym.
- Ⓢ ↑ Grubość błony podstawowej.
- Ⓢ ↑ CD3, CD4, CD8 ze zgrupowaniami okołogruczołowymi.

- Horvath i in., 1999.
- Torrente i in., 2002
- Ashwood i in., 2004.
- González i in., 2006.
- Krigsman i in., 2010
- Walker, Fortunato, González, Krigsman, 2013
- Krigsman A, Teorie zależności osi jelita-mózg
Robaki, w zaburzeniach rozwojowych u dzieci.
Jelita i zachowania, 2013, (2) 27-46.



Badanie histologiczne: Foccus

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- ⊗ Zapalenie błony śluzowej.
- ⊗ Uszkodzenie kosmków jelitowych.
- ⊗ Uszkodzenie obszaru BB (brush border) w połączeniu z niedoborem disacharydów.
- ⊗ ↑ Przepuszczalność jelitowa
- ⊗ związana z produkcją przeciwciał przeciwko gatunkom *Clostridium*, stanowiąca wartość predykcyjną.
- ⊗ Zmiana o charakterze „białej plamy” polegająca na braku

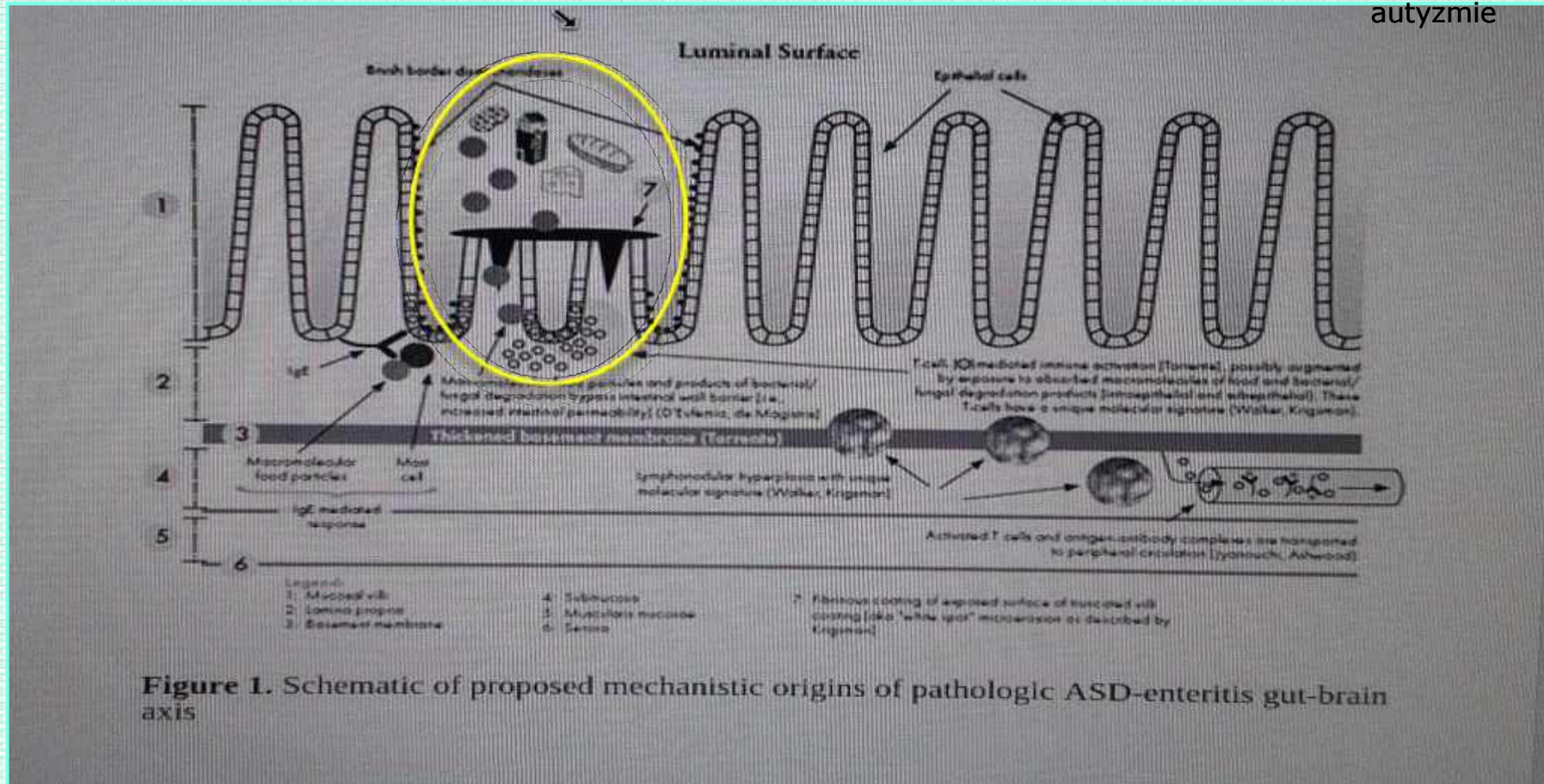


- Horvath i in., 1999.
- Torrente i in., 2002
- Ashwood i in., 2004.
- González i in., 2006.
- Krigsman i in., 2010
- Walker, Fortunato, González, Krigsman, 2013
- Krigsman A, Teorie zależności osi jelita-mózg⁷⁸
Baktery w zaburzeniach rozwojowych u dzieci



Badanie histologiczne: „Zmiany o wyglądzie białych plam:

Objawy żołądkowo-jelitowe w autyzmie



Za zgodą dr Krigsmana A, Teorie zależności osi jelita-mózg.

Robaki, w zaburzeniach rozwojowych u dzieci. Jelita i zachowania, 2013, (2) 27-46.



Badanie histologiczne: Badania immunohistochemiczne.

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- ⊗ Osadzanie się IgG na błonie podstawno-bocznej enterocyty oraz na błonie podstawnej podnabłonkowej wraz z lokalizacją komplementu C1 potwierdza pochođenje autoimmunologiczne schorzenia.
- ⊗ Te uszkodzenia śluzówki jelita świadczą o tym, że mamy do czynienia ze schorzeniem innym od tych, które były dotychczas opisywane, jako enteropatie pediatryczne.

- Horvath i in., 1999.
- Torrente i in., 2002.
- Ashwood i in., 2004.
- González i in., 2006.
- Krigsman i in., 2010
- Walker, Fortunato, González, Krigsman, 2013
- Krigsman A, Teorie zależności osi jelita-mózg Robaki, w zaburzeniach rozwojowych u dzieci. Jelita i zachowania, 2013, (2) 27-46.



Wnioski

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- U większości dzieci autystycznych występują objawy żołądkowo-jelitowe, które mogą pozostawać w ukryciu.
- Istnieją opisy przewlekłego zapalenia, sięgającego od przetyku po jelito grube i końcowy odcinek jelita krętego u pacjentów bez żadnych objawów.
- Większość infekcji spowodowanych przez *C. albicans* jest związana z tworzeniem się biofilmu wewnątrz żywiciela lub na powierzchniach abiotycznych. (**Pathog Dis. 2016 Mar 9. pii: ftw018**).
- Opisywane są zaburzenia metaboliczne ze względu na utratę funkcji mikrogenomu jelitowego. **Ann Neurol 2011;69:240-247**





Wnioski

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- **Ocena zaburzeń żołądkowo-jelitowych i odżywiania jest częścią protokołu badań każdego dziecka z zaburzeniami ze spektrum autyzmu.**
 - Proszę dołożyć wszelkich starań w celu wykonania endoskopii i ileoskopii/ kolonoskopii.
 - Proszę dołożyć wszelkich starań w celu wykonania biomarkerów i badań laboratoryjnych.
 - Proszę unikać pokarmów wywołujących alergię
 - Proszę wyznaczyć enzymy trawienne i probiotyki
 - Proszę leczyć stan zapalny jelit
 - Proszę zastosować dietę bezglutenową i bezkazeinową oraz rotacji specyficznymi węglowodanami
- Brak objawów nie oznacza braku choroby.
- Proszę poszukać wyspecjalizowanej pomocy i działać zespołowo





Wnioski

Objawy
żołądkowo-
jelitowe w
autyzmie

- Opisano wzór przewlekłego zapalenia przełyku, żołądka i dwunastnicy, występującego częściej u dzieci z ZAS, niż u dzieci neurotypowych z grupy kontrolnej.
- Opisano unikalny wzór stanu zapalnego jelita grubego i końcowego odcinka jelita krętego, co potwierdza, że ekspresja genetyczna jest różna w przypadku ZAS^{GI}, zapalenia jelit oraz u dzieci bez zaburzeń autystycznych.

Walker S, Fortunate J, González L, Krigsman A
PLOS ONE, marzec 2013; (8) 3:1-14

González L, Martínez M i in. w: Arch Venez Puer Pediatr 2006;(69)1:19-25



Dziękuję!



Sovenia Venezuela,

Kontakt:
gastroenterologiapediatrica15@gmail.com