

## 6. Dansk resume

**Baggrund:** Svær akut underernæring hos børn er et alvorligt problem for folkesundheden i mange lande, og en udfordring for klinikere. Børn som er indlagt på hospital til behandling for svær akut underernæring er i høj risiko for at dø. Årsagerne til dette kendes ikke helt. Ofte synes infektionssygdomme at være involveret, måske fordi underernærede børn har dårligere immunforsvar. En forandring som ofte er beskrevet hos underernærede børn er atrofi af deres thymus; men der er meget vi ikke forstår om immunforvaret hos underernærede børn. Vi forstår heller ikke hvorfor nogle børn udvikler ødematøs underernæring (kwashiorkor) og hvorfor disse børn synes at være særligt udsatte. Endelig er der behov for at identificere kliniske risikofaktorer for død hos underernærede børn, og for at undersøge om nogle dødsfald kan skyldes elektrolytforandringer som opstår under behandlingen.

Formålet med denne afhandling er derfor at undersøge mulige faktorer som kan forklare hvorfor indlagte underernærede børn er så sårbare, med fokus på deres immunsystem, på ødematøs underernæring og på kliniske og parakliniske prædiktorer for død.

**Metoder:** Artikel I er et systematisk review af studier, der har undersøgt immunforsvaret hos underernærede børn. En litteratursøgning blev gennemført i PubMed, og studier blev udvalgt hvis de undersøgte immunparametre i forhold til underernæring hos børn i alderen 6 måneder til 5 år.

Artikel II, III og IV er baseret på FeedSAM studiet, et klinisk studie, som fulgte 120 børn i alderen 6 til 60 måneder under indlæggelse på Mwanamugimu Nutrition Unit på Mulago Hospital i Kampala, Uganda. Der blev indsamlet information om børnenes baggrund, symptomer og familiernes kost ved at interviewe deres forældre/værger, og disse blev bedt om at vurdere hvor sygt deres barn var på en visuel analog skala fra 0-10. I en blodprøve målt akut-fase reaktanter (c-reaktivt protein og  $\alpha_1$ -acid glycoprotein) og hæmoglobin ved indlæggelsen. Elektrolytter (kalium, natrium og fosfat) blev målt to gange i løbet af børnenes første tre dage på hospitalet. Vitalparametre, diarré og børnenes kostindtag blev monitoreret dagligt under indlæggelsen. I en subgruppe på 86 børn blev thymus's størrelse målt med ultralyd ved barnets indlæggelse, ved udskrivelse, ved et opfølgings-besøg 8 uger efter indlæggelse, og blev sammenlignet med en gruppe på 20 lokale raske og velnærede børn.

Artikel II beskriver hvordan kliniske og biokemiske fund hos børnene hang sammen med størrelsen på deres thymus, og hvilke faktorer der havde betydning for thymus' vækst i løbet af behandlingen. Artikel III beskriver hvordan børn med ødemer adskilte sig fra børn uden, med hensyn til kost, social baggrund og kliniske faktorer. Artikel IV identificerer risikofaktorer for død, med fokus dels på kliniske anvendelige prædiktorer, og dels på parakliniske prædiktorer og ernærings-terapi, hvilket kunne pege på områder, hvor behandlingen kunne forbedres. Det undersøges endvidere, om der er forskel på risikofaktorer hos børn med og uden ødemer.

**Resultater:** Det systematiske litteraturstudie inkluderede 245 artikler. De fleste var udgivet mellem 1970 og 1990, og kun 33 efter 2003. Studierne viste, at underernæring var forbundet med dårlig tarmfunktion, nedsat udskillelse af beskyttende stoffer på slimhinder, og lave niveauer af komplement proteiner i blodet. Lymfatisk væv, især thymus, fandtes at skrumpe i størrelse, og "delayed-type hypersensitivity" reaktioner i huden var nedsat. Børn med svær, men ikke moderat, underernæring dannede færre antistoffer efter vaccinationer. Cytokiner i blodet var drejet mod et Th2-respons. Andre immunparametre virkede derimod intakte, eller endda forøgede i styrke: antallet af leukocytter og lymfocytter i blodet var som regel uændrede, og mængden af immunoglobuliner, især immunoglobulin A var forhøjede. Akutfase-responset virkede intakt i de fleste undersøgelser. Svagheder ved studierne var især deres observationelle design, og at de underernærede børn ofte havde infektioner. Ikke desto mindre virker det sandsynligt, at de immunologiske forandringer kan bidrage til underernærede børns større følsomhed for infektioner, og større risiko for at dø. Når det er sagt, ved vi stadig meget lidt om de underliggende mekanismer bag disse immunforandringer.

I FeedSAM studiet havde 27% af børnene en usynligt lille thymus ved indlæggelse. Den mediane thymus-størrelse hos underernærede var  $1,27 \text{ cm}^2$ , mod  $3,48 \text{ cm}^2$  hos de raske velnærede børn. Hos de underernærede børn sås en positiv sammenhæng mellem thymus-størrelse og de fleste antropometriske mål for ernæringstilstand, hæmoglobin og plasma-fosfat. En mindre thymus sås jo mere syg, barnets forældre synes det var, og ved forhøjede niveauer af akutfase-reaktanter i plasma. Hos HIV-smittede børn var thymus marginalt mindre, men der var ingen sammenhæng mellem thymus-størrelse og ødemer. Efter 8 ugers ernæringsterapi havde thymus vokset hos de fleste børn, til en median størrelse af  $2,51 \text{ cm}^2$ . Denne øgning hang sammen med samtidig øgning i

overarmsomkreds, men ikke med vægtøgning. Børn som under indlæggelsen fik ris-vælling for at afhjælpe diarré havde en mindre øgning i thymus-størrelse.

Ødematøs underernæring sås hos 64% af børnene. Børn med ødemer var ældre, og blev sjældnere ammet, selv kontrolleret for alder og køn. De var sjældnere HIV-inficerede, og færre af deres forældre beskrev hoste, feber eller diarré. Forhøjet temperatur blev målt hos færre ødematøse børn ved indlæggelse. I modsætning hertil var der ikke forskel i niveauet af akutfase-reaktanter i blodet hos børn med og uden ødemer. Ødematøse børn kom fra hjem, hvor kosten var mindre varieret, men ikke med højere grad af fødevarer-usikkerhed.

Sytten børn (14%) døde under indlæggelse. Kliniske risikofaktorer for død var trøske i munden, forældre-vurderet sværhedsgrad af sygdom, påvirket bevidsthedsniveau og kapillær-respons > 2 sekunder. Biokemiske risikofaktorer var c-reaktivt protein > 15 mg/l, og lav plasma-fosfat på dag to, men ikke ved indlæggelse. Børn som fik ris-vælling havde større risiko for at dø, især hvis de fik det under de første to dages indlæggelse. Denne effekt synes medieret af lav plasma-fosfat på dag to. Børn med ødemer havde ikke højere dødelighed, men lavt niveau af fosfat var forbundet med højere risiko hos ødematøse børn.

**Konklusion:** Vi er stadig langt fra at forstå immundefekten ved underernæring og dens underliggende mekanismer. Bedre designede prospektive studier er nødvendige, baseret på nutidens viden om immunologi. Vores studie bekræfter tidligere beskrivelser af thymus-atrofi ved underernæring og infektioner. Som noget nyt fandt vi, at thymus størrelse hang sammen med plasma-fosfat, og foreslår studier i fosfats betydning for immunsystemet. Børn med ødematøs underernæring blev sjældnere ammet, kom fra hjem med mindre varieret kost, og havde færre tegn på infektioner, men vi ved dog ikke om nogle af disse faktorer er årsager til ødematøs underernæring. At forældre-vurderet sygdom var associeret med død understreger vigtigheden af at tage forældres bekymring alvorligt. Vores resultater tyder på, at refeeding syndrom med øget risiko for at dø også ses ved moderat lave plasma fosfat niveauer, og understreger, at ernæringsterapi bør betragtes som mindst ligeså vigtigt som anden medicinsk behandling til underernærede børn.