

DUREREA ABDOMINALĂ RECURENTĂ SAU CRONICĂ DE CAUZĂ DIGESTIVĂ. CE NE ESTE UTIL ÎN DIAGNOSTIC?

Daniela Pop¹, Sofia Psarrou², Dorin Farcău^{3,4}

¹ *Disciplina Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România*

² *Medical School, University of Crete, Grecia*

³ *Clinica Pediatrie III, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca, România*

⁴ *Disciplina Nursing, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România*

REZUMAT

Scopul acestui studiu a fost să aflăm care sunt cele mai frecvente afecțiuni digestive care sunt diagnosticate în secția noastră pornind de la durerea abdominală recurentă sau cronică și să evaluăm utilitatea investigațiilor efectuate în scop diagnostic.

Material și metodă. Au fost luați în studiu copiii care s-au prezentat în clinica noastră pe parcursul unui an, ianuarie 2019-decembrie 2019, pentru durere abdominală cronică sau recurentă și care au fost diagnosticați cu afecțiuni organice sau funcționale digestive. A fost un studiu retrospectiv, descriptiv. Lotul de studiu a inclus 86 copii, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, media vârstei±deviația standard (DS) = 10,4±3,8 ani, 49 fete (57%).

Rezultate. 29 dintre pacienți (34%) au fost diagnosticați cu afecțiuni organice și 57 (66%) cu afecțiuni funcționale digestive. Simptome sau semne de alarmă au fost prezente la 16/29 pacienți (55%) diagnosticați cu afecțiuni digestive organice și 14/57 (37%) dintre cei cu tulburări funcționale gastrointestinale. Gastrita și gastroduodenita, respectiv boala de reflux gastroesofagian au fost cele mai frecvent diagnosticate afecțiuni organice, în 16%, respectiv 14% din cazuri, iar dintre tulburările funcționale gastrointestinale, durerea abdominală funcțională nespecificată (23%) și dispepsia funcțională (20%). Ecografia abdominală a fost efectuată la 80% dintre pacienți, însă a permis stabilirea cauzei durerii abdominale cronice/recurente în doar 7% dintre aceste cazuri. Anticorpii antitransglutaminaza tisulară (IgA) și calprotectina fecală au fost determinate într-un număr mic de cazuri (7%, respectiv 6%).

Concluzii. Caracteristicile clinice ale durerii abdominale și asocierea semnelor sau simptomelor de alarmă nu sunt suficiente pentru a diferenția o patologie organică digestivă de una funcțională. Multe dintre investigațiile paraclinice efectuate la pacienții cu dureri abdominale recurente/cronice de cauză digestivă nu sunt utile pentru stabilirea cauzei durerii abdominale.

Cuvinte cheie: durere abdominală, copii, cauze, tract digestiv

Abrevieri

DS – deviația standard

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

PCR – proteina C reactivă

INTRODUCERE

În 1957, John Apley a definit durerea abdominală recurentă ca cel puțin 3 episoade de durere care apar în ultimele 3 luni și care sunt suficient de intense pentru a interfera cu activitatea zilnică (1). Durerea abdominală recurentă, descrisă de Apley, afecta aproxi-

mativ 10% dintre copiii de vârstă școlară (1). Cauzele durerii abdominale sunt numeroase, digestive sau extradigestive, iar cele digestive pot să intre în categoria afecțiunilor organice, de motilitate sau funcționale (2-4). Mai mult, se discută din ce în ce mai des despre asocierea unei tulburări funcționale digestive manifestată prin dureri abdominale chiar și la pacien-

Autor de corespondență:

Daniela Pop

E-mail: danielapop@yahoo.com

ții la care este diagnosticată o afecțiune organică (5-7). O posibilă explicație ar fi faptul că patologia organică predispozează la hipersensibilitate viscerală, ducând la declanșarea simptomelor afecțiunilor funcționale gastrointestinale (8).

Caracteristicile durerii abdominale (localizare, durată, intensitate, recurență, apariția în timpul zilei sau a nopții, asocierea cu alte simptome, legătura cu alimentația sau defecația și factorii care declanșează, accentuează sau ameliorează durerea) sunt dificil de cuantificat la copii, mai ales la vârstele mici. Durerea abdominală cronică sau recurentă reprezintă o cauză frecventă de prezentare la medicul de familie, pediatru sau specialistul în gastroenterologie pediatrică (9). Pe de altă parte, mulți pacienți se prezintă în departamentele de urgență în mod repetat (10,11). Smith și colaboratorii raportează că 5-10% dintre vizitele în departamentele de urgență sunt pentru dureri abdominale (10).

Etapele parcurse în diagnosticul unui pacient care se prezintă pentru dureri abdominale recurente/cronice pornesc de la colectarea datelor clinice prin anamneză și examen obiectiv, cu o atenție specială la simptomele și semnele „de alarmă” care ar putea să sugereze o patologie organică. În funcție de aceste date, vor fi indicate investigații paraclinice menite să confirme sau să excludă o afecțiune care are un substrat anatomic, biochimic sau inflamator. Dacă acest substrat nu este dovedit, algoritmul diagnostic se îndreaptă către tulburările funcționale gastrointestinale, clasificate azi în funcție de datele clinice în clasificarea Roma IV (12,13), în secțiunile dedicate patologiei pediatrică, la diferite categorii de vârstă.

Prevalența durerii abdominale funcționale este de aproximativ 13,5% (9). Ea este mai frecventă la sexul feminin și este asociată cu tulburări psihologice și evenimente cu impact emoțional (14,15).

În cazul tulburărilor funcționale gastrointestinale, substratul fiziopatologic al durerii abdominale nu este cunoscut. Alterarea microbiotei intestinale, hipersensibilitatea viscerală, alterarea interacțiunii dintre sistemul nervos enteric și sistemul nervos central, factori psihosociale, activarea sistemului imunitar au fost propuse ca posibile explicații pentru simptomele acestei categorii de afecțiuni (16).

Scopul acestui studiu a fost să aflăm care sunt cele mai frecvente afecțiuni digestive care sunt diagnosticate pornind de la durerea abdominală recurentă sau cronică și să evaluăm utilitatea investigațiilor efectuate în scop diagnostic.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luați în studiu copiii care s-au prezentat în clinica noastră pe parcursul unui an, ianuarie 2019-

decembrie 2019, pentru durere abdominală cronică sau recurentă și care au fost diagnosticați cu afecțiuni organice sau funcționale digestive. A fost un studiu retrospectiv, descriptiv.

Lotul de studiu a inclus 86 copii, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, media vârstei±deviația standard (DS) = 10,4±3,8 ani, 49 fete (57%). Au fost colectate datele clinice (durata durerii abdominale, localizarea, intensitatea, factorii care agravează sau ameliorează durerea abdominală, legătura cu alimentația sau cu defecația, alte semne sau simptome asociate, modificări la examenul obiectiv) și paraclinice ale acestor pacienți, respectiv diagnosticul final din foile de observație.

Au fost excluși din studiu copiii care au avut alte afecțiuni decât cele digestive manifestate prin dureri abdominale cronice sau recurente. De asemenea, au fost excluși din studiu copiii cu afecțiuni cronice neurologice, psihiatrice, cardiace, respiratorii.

Prelucrarea datelor clinice și paraclinice s-a efectuat prin crearea unei baze de date utilizând Microsoft 365 Excel 2010. Pentru analiza statistică s-au folosit măsurători ale tendinței centrale (media), variabilității (DS) și procentuale.

REZULTATE

Caracteristici clinice ale durerii abdominale

Durerea abdominală recurentă sau cronică de cauză digestivă a fost motivul prezentării la 8 pacienți cu vârste sub 5 ani (9,3%), 25 pacienți (29,1%) cu vârste cuprinse între 5 și 9 ani, 28 copii (32,5%) cu vârste între 9 și 13 ani și 25 pacienți (29,1%) cu vârste peste 13 ani. Patologia organică a fost cauza durerii abdominale la 15/29 copii (52%) cu vârste peste 13 ani, iar patologia funcțională a fost diagnosticată la 23/57 copii (40%) cu vârste cuprinse între 5 și 9 ani și la 17/57 (30%) copii cu vârste cuprinse între 9 și 13 ani.

Durata afecțiunii, localizarea durerii abdominale respectiv frecvența și durata episoadelor de durere abdominală sunt redată în Tabelul 1.

Semne și simptome „de alarmă”

29 dintre pacienți (34%) au fost diagnosticați cu afecțiuni organice și 57 (66%) cu afecțiuni funcționale digestive. Simptome sau semne de alarmă au fost prezente la 16/29 pacienți (55%) diagnosticați cu afecțiuni digestive organice. În Tabelul 2 sunt redată aceste simptome/semne de alarmă și numărul copiilor la care au fost descrise. Dintre copiii cu diagnostic final de tulburare funcțională gastrointestinală, 14/57 (37%) asociau semne/simptome de alarmă.

TABEL 1. Caracteristicile durerii abdominale recurente/cronice la pacienții din lotul de studiu

Durata simptomelor	2-5 luni	6-12 luni	≥12 luni	≥ 2 ani		
Număr total copii (%)	42 (49%)	19 (22%)	7 (8%)	18 (21%)		
Număr copii cu patologie organică/funcțională	11/31	7/11	3/4	7/11		
Frecvența episoadelor	Zilnic	4-6 ori/săptămână	1-3 ori/săptămână	1-3 ori/lună		
Număr total copii (%)	49 (57%)	6 (7%)	25 (29%)	6 (7%)		
Număr copii cu patologie organică/funcțională	18/31	3/2	6/19	1/3		
Durata episoadelor de durere	1-15 minute	15-30 minute	30-60 minute	≥60 minute	≥120 minute	
Număr total copii (%)	10 (12%)	18 (21%)	29 (34%)	22 (25%)	7 (8%)	
Număr copii cu patologie organică/funcțională	1/8	6/12	12/17	2/19	5/1	
Localizarea durerii abdominale	Periombilical	Epigastric	Hipocondrul stâng	Hipocondrul drept	Flancul stâng	Flancul drept
Număr total copii (%)	45 (52%)	42 (49%)	3	1	5 (6%)	5 (6%)
Număr copii cu patologie organică/funcțională	6/39	24/18	3/0	0/1	3/2	0/1

TABEL 2. Simptome și semne „de alarmă“

Semn/simptom	Hemoragie digestivă inferioară	Vărsături persistente	Scădere involuntară în greutate	Retard al creșterii	Diaree nocturnă
Număr de copii din lotul de studiu	2	8	4	9	7
Număr de copii diagnosticați cu afecțiuni organice	1	6	2	5	2

Boala de reflux gastroesofagian a fost diagnosticată la 12/86 copii (14%), gastrita/gastroduodenita și la 14/86 copii (16%) (6 dintre aceștia asociau și boala de reflux gastroesofagian), ulcer duodenal 1 pacient (1%), parazitoză intestinală 2 pacienți (2%), limfadenita mezenterică 3 copii (3,5%), boala celiacă 1 pacient (1%), colita ucerativă 2 pacienți (2%). Doi dintre pacienții diagnosticați cu boală de reflux gastroesofagian prezentau hernie hiatală. Infecția cu *Helicobacter pylori* a fost dovedită în cazul unui singur pacient cu gastrită (antigen fecal pozitiv). În Tabelul 3 sunt trecute tulburările funcționale gastrointestinale diagnosticate la pacienții care s-au prezentat pentru dureri abdominale și numărul acestora.

TABEL 3. Tulburări funcționale gastrointestinale

Diagnostic	Număr pacienți (% din totalul pacienților studiați)
Dispepsia funcțională	17 (20%)
Sindromul intestinului iritabil	9 (10,5%)
Migrena abdominală	4 (5%)
Durere abdominală funcțională nespecificată	20 (23%)
Constipație funcțională	7 (8%)

Au fost 10 pacienți cu dispepsie funcțională în cazul cărora subtipul a fost precizat (5 copii cu sindrom de disconfort postprandial și 5 cu sindrom de durere abdominală epigastrică). Dintre pacienții cu sindromul

intestinului iritabil, 2 aveau subtipul manifestat predominant cu constipație, 4 cu diaree, 1 mixt, și în cazul a doi dintre pacienți subtipul nu a fost specificat.

Investigații paraclinice

Hemoleucograma a fost efectuată la 81/86 pacienți (94%), parametri sindromului inflamator (VSH, PCR) la 54/86 copii (63%), transaminazele la 82/86 pacienți (95%), glicemia și amilazemia la câte 24/86 copii (24%). S-au decelat valori patologice după cum urmează: hemoleucograma 5/81 pacienți (6%); parametri sindromului inflamator 15/54 copii (28%); transaminazele 9/82 pacienți (11%).

În Tabelul 4 sunt redate câteva dintre investigațiile care s-au efectuat la pacienții studiați și numărul pacienților la care s-au decelat modificări sugestive pentru diagnosticul final.

DISCUȚII

Studiul și-a propus evaluarea cauzelor durerii abdominale cronice sau recurente la copiii care se prezintă în secția noastră și a datelor clinice și paraclinice care au fost utilizate pentru stabilirea diagnosticului.

Semnele sau simptomele de alarmă au fost prezente la puțin peste jumătate dintre pacienții care au

TABEL 4. Investigații paraclinice efectuate la lotul de studiu

Examinare paraclinică	Număr pacienți la care s-a efectuat (%)	Număr pacienți la care s-au decelat modificări patologice sugestive pentru diagnosticul final (% pacienți la care s-au decelat modificări, din numărul de pacienți la care s-a efectuat investigația)
Examen coproparazitologic	10 (12%)	2 (20%)
Calprotectina fecală	5 (6%)	3 (60%)
Antigene fecale <i>Helicobacter pylori</i>	9 (10%)	1 (11%)
Anticorpi antitransglutaminază tisulară (IgA)	6 (7%)	1 (17%)
Ecografie abdominală	69 (80%)	5 (7%)
Endoscopie digestivă superioară	21 (24%)	18 (86%)
Colonoscopie	4 (5%)	3 (75%)
Impedanța electrică intraluminală/ pHmetrie esofagiană	1 (1%)	1 (100%)

fost diagnosticați cu patologie organică (55%), dar, în același timp, au fost descrise și în cazul a 37% dintre copiii diagnosticați cu boli funcționale digestive. Tolone și colaboratorii decelează, de asemenea, o cauză organică la mai mult de jumătate dintre pacienții investigați pentru durere abdominală cronică sau recurentă, dar fără semne de alarmă (17). Gijsbers și colaboratorii (18) au raportat rezultate similare în ceea ce privește patologia organică (prezența semnelor de alarmă la 54% dintre copiii diagnosticați cu afecțiuni organice) și chiar procente mai mari la pacienții cu patologie funcțională (59%). Concluzia studiului lui Gijsbers și colaboratorii a fost că prezența semnelor de alarmă nu face diferența între o patologie organică și una funcțională (18). Autorii remarcă, de exemplu, că prezența hemoragiei digestive inferioare, datorată unor fisuri anale, nu este neobișnuită în contextul constipației funcționale (18).

Deși se recomandă (9,16) determinarea calprotectinei fecale și a anticorpilor antitransglutaminază tisulară în evaluarea pacienților cu durere abdominală cronică/recurentă, aceste investigații s-au efectuat la un număr foarte mic de pacienți. Prevalența bolii celiace este în creștere, iar semnele și simptomele cu care se prezintă pacienții diferă de cele din descrierea clasică a bolii (19,20). Khatib și colaboratorii raportează durerea abdominală recurentă la 53% dintre pacienții diagnosticați cu boală celiacă (19). Kansu și colaboratorii (5) remarcă asocierea bolii celiace la pacienți diagnosticați cu sindromul intestinului iritabil sau dispepsie funcțională. Pe de altă parte, Turco și colaboratorii raportează o prevalență mai mare a patologiei funcționale gastrointestinale la pacienți cu boală celiacă care aveau de un an regim fără gluten, față de copiii sănătoși (6).

Devanarayana și colaboratorii observă că majoritatea studiilor privind durerea abdominală cronică sau recurentă au fost efectuate în centre secundare sau terțiare (3). Aici, pacienții sunt selectați și proba-

bilitatea ca ei să fie diagnosticați cu o patologie organică este mai mare. Gijsbers și colaboratorii arată că investigațiile mai amănunțite cresc probabilitatea de a găsi un substrat organic al simptomelor (18,21). În studiul nostru, au fost diagnosticați cu o patologie organică 34% dintre pacienții care s-au prezentat pentru durere abdominală, un număr mai mic față de cel raportat de Størdal și colaboratorii (45%) (4), dar mai mare față de cel raportat de Devanarayana și colaboratorii (24%) (2). Situația diferă foarte mult în cabinetele de medicină primară. Spee și colaboratorii afirmă că, la aproape 90% dintre copiii cu vârste între 4 și 17 ani care s-au prezentat pentru durere abdominală, nu s-a ridicat suspiciunea unei cauze organice (22).

Ecografia abdominală a decelat o cauză care să explice simptomele în puține cazuri. A fost, totuși, o investigație care s-a indicat într-un număr foarte mare de cazuri. Faptul că este o investigație noninvazivă o face ușor de acceptat atât de către copii, cât și de către părinți, cu toate că valoarea ei în diagnosticul cauzei durerii abdominale recurente/cronice de cauză digestivă este mică, fapt cunoscut de mult timp (23).

Endoscopia digestivă superioară a fost indicată în studiul nostru la aproape un sfert dintre pacienți, spre deosebire de studiul publicat recent de Adeniyi și colaboratorii, care au efectuat această investigație la peste 76% dintre pacienții evaluați pentru durere abdominală (24). Wahid și colaboratorii raportează date dintr-un centru regional în care s-au efectuat proceduri endoscopice la 17% dintre copiii evaluați, pledând pentru utilizarea cu discernământ a acestor proceduri invazive (25).

Limitele studiului sunt date de numărul relativ mic de pacienți și de caracterul său retrospectiv. De asemenea, rezultatele ar putea fi influențate de faptul că în clinica noastră se efectuează endoscopie digestivă superioară și inferioară, respectiv impedanță electrică intraluminală, manometrie esofagiană și

anorectală, pacienții fiind îndrumați de multe ori de medici de familie sau specialiști în pediatrie după ce alte investigații, mai puțin invazive, s-au efectuat deja. Nu au fost pacienți la care să găsim asociate în diagnostic afecțiuni organice și funcționale.

CONCLUZII

Caracteristicile clinice ale durerii abdominale și asocierea semnelor sau simptomelor de alarmă nu

sunt suficiente pentru a diferenția o patologie organică digestivă de una funcțională. Multe dintre investigațiile paraclinice efectuate la pacienții cu dureri abdominale recurente/cronice de cauză digestivă nu sunt utile pentru stabilirea cauzei durerii abdominale.

BIBLIOGRAFIE

- Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*. 1958;33(168):165-170.
- Devanarayana NM, de Silva DG, de Silva HJ. Recurrent abdominal pain syndrome in a cohort of Sri Lankan children and adolescents. *J Trop Pediatr*. 2008 Jun;54(3):178-83.
- Devanarayana NM, Rajindrajith S, De Silva HJ. Recurrent abdominal pain in children. *Indian Pediatr*. 2009 May;46(5):389-99.
- Størdal K, Nygaard EA, Bentsen B. Organic abnormalities in recurrent abdominal pain in children. *Acta Paediatr*. 2001 Jun; 90(6):638-42.
- Kansu A, Kuloğlu Z, Demir A, Yaman A; Turkish Celiac Study Group. Yield of coeliac screening in abdominal pain-associated functional gastrointestinal system disorders. *J Paediatr Child Health*. 2015 Nov; 51(11):1066-70..
- Turco R, Boccia G, Miele E, Giannetti E, Buonavolontà R, Quitadamo P, Auricchio R, Staiano A. The association of coeliac disease in childhood with functional gastrointestinal disorders: a prospective study in patients fulfilling Rome III criteria. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Oct;34(7):783-9.
- Saps M, Adams P, Bonilla S, Nichols-Vinueza D. Abdominal pain and functional gastrointestinal disorders in children with celiac disease. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3):505-9.
- Langshaw AH, Rosen JM, Pensabene L, Borrelli O, Salvatore S, Thapar N, Concolino D, Saps M. Overlap between functional abdominal pain disorders and organic diseases in children. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018 Jul-Sep;83(3):268-274.
- Reust CE, Williams A. Recurrent Abdominal Pain in Children. *Am Fam Physician*. 2018 Jun 15;97(12):785-793.
- Smith J, Fox SM. Pediatric Abdominal Pain: An Emergency Medicine Perspective. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 May;34(2):341-61.
- Magnúsdóttir MB, Róbertsson V, Þórgímsson S, Rósmundsson Þ, Agnarsson Ú, Haraldsson Á. Abdominal pain is a common and recurring problem in paediatric emergency departments. *Acta Paediatr*. 2019 Oct;108(10):1905-1910.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15:S0016-5085(16)00181-5.
- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15:S0016-5085(16)00182-7.
- Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 May 20;10(5):e0126982.
- Bouziou I, Chouliaras G, Chrousos GP, Roma E, Gemou-Engesaeth V. Functional gastrointestinal disorders in Greek Children based on ROME III criteria: identifying the child at risk. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Mar;29(3).
- Korterink J, Devanarayana NM, Rajindrajith S, Vlieger A, Benninga MA. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar; 12(3):159-71.
- Tolone C, Pellino V, Piccirillo M, Letizia M, Belfiore I, Tolone S. Recurrent abdominal pain in children: underlying pathologies in the absence of "alarm" symptoms. *Minerva Pediatr*. 2017 Aug; 69(4):239-244.
- Gijsbers CF, Benninga MA, Schweizer JJ, Kneepkens CM, Vergouwe Y, Büller HA. Validation of the Rome III criteria and alarm symptoms for recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jun;58(6):779-85.
- Khatib M, Baker RD, Ly EK, Kozielski R, Baker SS. Presenting Pattern of Pediatric Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jan;62(1):60-3.
- Rosén A, Sandström O, Carlsson A, Högborg L, Olén O, Stenlund H, Ivarsson A. Usefulness of symptoms to screen for celiac disease. *Pediatrics*. 2014 Feb;133(2):211-8.
- Gijsbers CF, Kneepkens CM, Schweizer JJ, Benninga MA, Büller HA. Recurrent abdominal pain in 200 children: somatic causes and diagnostic criteria. *Acta Paediatr*. 2011 Nov;100(11):e208-14.
- Spee LA, Lisman-Van Leeuwen Y, Benninga MA, Bierma-Zeinstra SM, Berger MY. Prevalence, characteristics, and management of childhood functional abdominal pain in general practice. *Scand J Prim Health Care*. 2013 Dec;31(4):197-202. .
- Yip WC, Ho TF, Yip YY, Chan KY. Value of abdominal sonography in the assessment of children with abdominal pain. *J Clin Ultrasound*. 1998 Oct;26(8):397-400.
- Adeniyi OF, Odeghe EA, Lawal MA, Olowu AO, Ademuyiwa A. Recurrent abdominal pain and upper gastrointestinal endoscopy findings in children and adolescents presenting at the Lagos University Teaching Hospital. *PLoS One*. 2019 May 23; 14(5):e0216394.
- Wahid AM, Devarajan K, Ross A, Zilbauer M, Heuschkel R. Paediatric gastrointestinal endoscopy: a qualitative study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;28(1):25-9.