

# Le diarree protratte



Martina Fornaro, Enrico Valletta

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

Nonostante gli indiscutibili progressi nella gestione clinica delle patologie diarroiche, esse sono tuttora responsabili di circa il 13% dei decessi in età infantile a livello mondiale; nel 50% dei casi si tratta di diarree croniche. La prevalenza complessiva delle diarree croniche in età pediatrica oscilla tra il 3 e il 20%, con un'incidenza globale di circa 3,2 episodi per bambino/anno. Negli Stati Uniti le stime riportano 0,18 episodi per bambino/anno, di cui solo il 25% circa dei casi richiede assistenza medica e meno dell'1% ospedalizzazione.

## Le definizioni

La diarrea viene definita dalla perdita di un volume fecale > 10 grammi/kg/die nei bambini al di sotto dei 4 anni di età (*infants e toddlers*), oppure > 200 g/die nei bambini più grandi con emissione di feci acquose almeno tre volte al giorno. Si ritiene, tuttavia, che la modifica della consistenza delle feci sia più significativa della frequenza delle evacuazioni. Un episodio di diarrea può avere una durata anche di un solo giorno o di più giorni e si considera risolto dopo due giorni di assenza dei sintomi.

La durata della diarrea – più ancora della sua eziologia – è importante per l'ulteriore definizione nosologica. Secondo il WHO possiamo distinguere:

- **diarrea acuta:** episodi autolimitanti, a esordio acuto che si risolvono entro sette giorni;
- **diarrea prolungata:** esordio acuto che dura dai 7 ai 14 giorni. Da alcuni autori viene definita anche come diarrea acuta protratta e include anche le forme di diarrea post-infettiva;
- **diarrea persistente:** diarrea che dura per più di 14 giorni, abitualmente associata a perdita di peso e che può complicarsi con una compromissione dello stato nutrizionale, tale da rendere necessario il supporto nutrizionale;
- **diarrea cronica:** può essere sinonimo di diarrea persistente ma è propria di patologie strutturali e infiammatorie dell'intestino, senza un esordio acuto. È la principale manifestazione delle diarree congenite, accompagnata o meno da altre espressioni cliniche;
- **diarrea intrattabile:** di natura non infettiva che necessita di terapie e supporto nutrizionale;

- **diarrea osmotica:** il malassorbimento dei soluti e dei nutrienti porta all'accumulo di acqua nel lume intestinale, con un aumento del gap osmotico > 100 mosm/kg;
- **diarrea secretoria:** caratterizzata da un basso gap osmotico < 50 mosm/kg, causato dalla perdita di sodio per il malassorbimento e/o l'aumentata secrezione di cloro;
- **mista:** la maggior parte delle forme presenta caratteristiche sovrapposte, con un gap osmotico tra 50-100 mosm/kg, causate da una combinazione tra malassorbimento di soluti e nutrienti e alterazione del trasporto degli elettroliti.

## Diarrea prolungata

È comune nei bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi. Sono particolarmente a rischio i bambini non allattati al seno, svezzati precocemente o esposti da poco al latte formulato. Anche un cattivo stato nutrizionale può contribuire a prolungare gli episodi di diarrea che a loro volta, in un circolo vizioso, aggravano lo stato di malnutrizione. Fattori di rischio ambientali sono le cattive condizioni igieniche e il basso livello socioeconomico. Il danno mucosale persistente può essere causato da un patogeno specifico o da infezioni sequenziali di patogeni diversi. Talora una diarrea prolungata può rappresentare l'esordio di una patologia intestinale cronica, come la celiachia o una

malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) (Figura 1).

## Infezioni intestinali

Nella maggior parte delle infezioni intestinali in bambini sani, il decorso è acuto e si risolve entro una settimana; in una minoranza dei pazienti, circa il 3-5%, la diarrea persiste in una forma post-enteritica. Nei pazienti immunocompetenti, *campylobacter*, *shigella* e *salmonella*, ma anche *rotavirus*, *norovirus*, *sapovirus* e *astrovirus* possono causare una diarrea prolungata. Nei bambini con storia di terapia antibiotica bisogna considerare la colite da *clostridium difficile*. I parassiti intestinali (*giardia*, *cryptosporidium*, *cyclospora*) sono cause rare, ma da considerare soprattutto in pazienti immunocompromessi.

## SIBO

La Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) è caratterizzata da una crescita eccessiva di microrganismi selezionati nel piccolo intestino: *escherichia coli*, *enterobacter spp.*, *klebsiella spp.*, *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, *acinetobacter*, *stenotrophomonas maltophilia*, *citrobacter freundii*, *serratia marcescens*, *enterococcus faecium*. L'eccessiva crescita batterica altera l'omeostasi del microbiota intestinale, causando dolore addominale cronico, meteorismo e distensione intestinale,

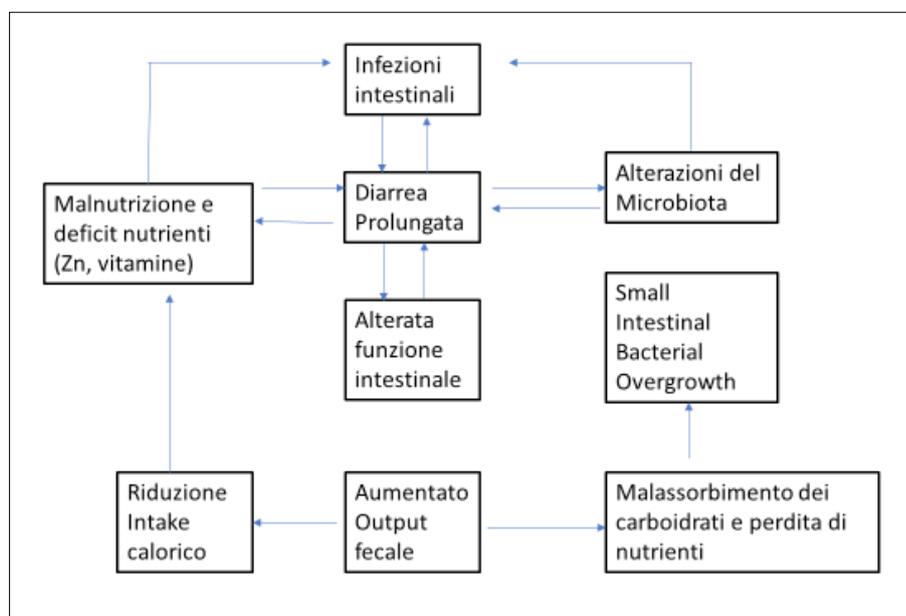


Figura 1. Eziologia multifattoriale della diarrea prolungata (modificato da [3]).

diarrea e steatorrea. C'è incremento della permeabilità intestinale, infiammazione della mucosa, alterato assorbimento dei carboidrati e delle vitamine liposolubili e riduzione della produzione di acidi grassi a catena corta. La SIBO è tipica delle dismotilità intestinali congenite, delle MICI e delle gravi alterazioni anatomiche intestinali (intestino corto), ma può seguire a una gastroenterite acuta o essere favorita dall'uso di inibitori dell'acidità gastrica o da condizioni di immunodeficit.

#### Malnutrizione e malassorbimento

Un deficit di vitamine, in particolare vitamina A e D, e di micronutrienti come lo zinco, può portare a un ritardo nei meccanismi di riparazione della mucosa intestinale e un cattivo stato nutrizionale è associato a una riduzione dei meccanismi immunitari di clearance degli agenti infettivi intestinali. La perdita dell'attività lattasica e il conseguente malassorbimento di carboidrati può peggiorare e prolungare per effetto osmotico, la diarrea.

#### Sindrome da intestino irritabile post-infettiva

Alcuni pazienti possono sviluppare un disturbo funzionale post-infettivo, diarrea mucosa, dolore addominale, meteorismo e un transito colico accelerato. La sintomatologia è sovrapponibile a quella di una sindrome da intestino irritabile con diarrea, ma i sintomi compaiono dopo un episodio infettivo acuto caratterizzato da almeno due elementi tra febbre, vomito, diarrea e coprocultura positiva. Il disturbo è più frequente dopo un'infezione batterica, in particolare da *Campylobacter jejuni* e da *Escherichia coli* O157:H7.

#### Diarrea persistente/cronica

##### Disturbi funzionali

- *La diarrea funzionale* (detta anche diarrea cronica aspecifica dell'infanzia) è definita dal passaggio non doloroso di 4 o più scariche di feci non formate, prevalentemente durante il giorno (ma nel 25% dei casi anche di notte), per 4 o più settimane (Tabella 1). Tipicamente, le scariche del mattino sono più abbondanti e semi-formate, diventando progressivamente più morbide nel corso della giornata. Esordisce nell'infanzia o nell'età prescolare, senza compromissione della crescita e senza una causa nota. In questi bambini, i sistemi di trasporto cellulare del piccolo intestino, la secrezione di acqua ed elettroliti e l'assorbimento di nutrienti sono normali. Le feci possono contenere muco e/o cibo indigerito. In alcuni casi, la diarrea è associata all'iperalimentazione e/o a un eccessivo consumo di carboidra-

TABELLA 1. Criteri diagnostici per disturbi funzionali secondo Roma IV

CRITERI DIAGNOSTICI PER DIARREA FUNZIONALE	CRITERI DIAGNOSTICI ROMA IV PER SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE (IBS) NEI BAMBINI
<p><b>Devono includere tutti i seguenti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Passaggio ricorrente di quattro o più scariche al giorno di feci non formate, senza dolore.</li> <li>- Sintomi di durata superiore alle 4 settimane.</li> <li>- Esordio tra i 6 e i 60 mesi di età.</li> <li>- Crescita regolare a intake calorico adeguato.</li> </ul>	<p><b>Devono includere tutti i seguenti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolore addominale: per almeno quattro giorni/mese associato a uno o più tra: relazione con evacuazioni, alterazione nella frequenza delle evacuazioni, alterazione della consistenza delle feci.</li> <li>- Se presente stipsi, il dolore non si risolve con le evacuazioni.</li> <li>- Esclusione di altre cause.</li> <li>- I criteri devono essere presenti per almeno due mesi prima della diagnosi.</li> </ul> <p><b>Sottotipi di IBS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IBS con stipsi predominante</li> <li>- IBS con diarrea predominante</li> <li>- IBS mista</li> <li>- IBS non classificata</li> </ul>

ti osmoticamente attivi come sorbitolo e fruttosio (succhi di frutta). La frequenza delle evacuazioni migliora intorno ai 4-5 anni di età.

- *La sindrome dell'intestino irritabile.* È causa frequente di dolore addominale e di alterazione dell'alvo. I sintomi migliorano dopo le evacuazioni o con il passaggio di gas e non sono accompagnati da perdita di peso, vomito o sangue nelle feci. È un disturbo più frequente nei bambini in età scolare e negli adolescenti, ma è presente anche in bambini di età inferiore (Tabella 1).

#### Intolleranza al lattosio

L'attività della lattasi, enzima espresso dagli enterociti, si riduce nel tempo, di solito dopo i 2 anni di età e, in alcuni bambini, può manifestarsi un malassorbimento del lattosio con dolore addominale e diarrea. La condizione, invece, di deficit congenito di lattasi è estremamente rara, si manifesta nei neonati con diarrea grave e rientra nelle forme di diarrea congenita (vedi più avanti nel testo). Una condizione transitoria di intolleranza al lattosio può poi manifestarsi per qualche settimana dopo un'infezione gastrointestinale.

#### Intolleranza al fruttosio

Il fruttosio è contenuto nella frutta, nei succhi di frutta e nel miele e viene utilizzato come dolcificante in molti alimenti e bevande. Dolore addominale, meteorismo e diarrea sono causati dal malassorbimento del fruttosio, legato all'eccessivo consumo o a rare forme di intolleranza congenita.

#### Patologie immunomediate

- *Celiachia:* è un'enteropatia cronica che si presenta con un'eterogeneità di manife-

stazioni cliniche ed è scatenata dal glutine in soggetti geneticamente predisposti. Diarrea cronica, segni di malassorbimento e arresto della crescita sono espressioni della forma più classica.

- *Malattie infiammatorie croniche intestinali:* complesso di patologie intestinali, a eziologia multifattoriale che si sviluppano in individui geneticamente predisposti, causando una infiammazione cronica dell'intestino. Le due forme cliniche principali sono la malattia di Crohn e la rettocolite ulcerosa, che esordiscono prevalentemente in età scolare o durante l'adolescenza. Clinicamente l'esordio può essere graduale con dolore e distensione addominale, riduzione dell'appetito, febbre, nausea e/o vomito, diarrea persistente, con feci che possono presentare muco e anche sangue. Sono presenti segni di malassorbimento, perdita di peso e arresto della crescita. Forme definite come *very early onset IBD* esordiscono prima dei 6 anni di età, anche in epoca neonatale e costituiscono un sottogruppo distinto con un fenotipo di malattia particolarmente grave, spesso resistente alle terapie. In questo sottogruppo sono compresi anche i pazienti con forme di IBD monogeniche (monogenic IBD) (Box 1).
- *Enteropatie allergiche:* un'anomala risposta immunitaria all'introduzione di proteine alimentari può causare enterite e proctocolite con esordio già nel primo anno di vita. Le allergie alle proteine del latte vaccino e alla soia sono le più frequenti e si manifestano con vomito, diarrea con presenza di muco e sangue, scarso accrescimento o con forme meno impegnative di proctocolite (Box 2). La Food Protein-Induced enterocolitis

**BOX 1. La storia di Giulia**

Giulia ha 5 anni e viene ricoverata perché da due settimane presenta una diarrea con molte scariche quotidiane, con muco ma senza sangue. Non ha avuto la febbre e non ha vomito. È stata trattata con sintomatici senza risultato. Le scariche sono accompagnate da dolore addominale ma non ci sono sintomi notturni. Le condizioni generali sono buone, l'obiettività addominale è normale, non ci sono lesioni al cavo orale o nella zona perianale. C'è stato un lieve calo ponderale nell'ultimo mese. Gli esami mostrano un emocromo normale, così come gli indici di infiammazione. La sierologia per celiachia è negativa, vengono eseguite coproculture complete per virus, batteri, parassiti che risultano negative. La degenza dura pochi giorni, durante i quali la bambina sta bene, viene inizialmente idratata ma poi l'infusione endovenosa viene sospesa, è sempre apiretica, le scariche si riducono come numero e migliorano come consistenza. Viene quindi dimessa con una diagnosi di enterite prolungata e probiotici a domicilio. Trascorrono quattro mesi e ricompare una diarrea con feci frammentate a sangue rosso vivo, dolore addominale, non febbre. Il curante esegue alcuni accertamenti tra cui le coproculture, la ricerca dei parassiti, i RAST per alimenti, che risultano tutti negativi. Viene quindi nuovamente ricoverata: gli esami mostrano un incremento della PCR, un'anemia sideropenica, funzione epatica nella norma, gli anticorpi ANCA e ASCA sono negativi, la calprotectina fecale è positiva con un valore elevato. L'ecografia dell'addome è normale. Persiste diarrea muco-ematica; pertanto nel sospetto di un esordio di malattia infiammatoria cronica intestinale, Giulia viene sottoposta a endoscopia digestiva completa sia del tratto superiore che del tratto inferiore. L'EGDS risulta nella norma, mentre la colonscopia evidenzia un quadro di pancolite. La diagnosi istologica è quella di rettocolite ulcerosa, per cui viene avviata la terapia specifica.

**BOX 2. La storia di Paolo**

Paolo nasce alla 34<sup>a</sup> settimana di età gestazionale con un peso di 1,9 kg. Viene ricoverato in neonatologia per prematurità e avviato all'allattamento materno integrato con un latte formulato. In sesta giornata di vita inizia ad avere un aumento della frequenza delle evacuazioni, che sono molto liquide, e compare vomito, il neonato è meno reattivo e non si alimenta. Gli esami mostrano un incremento della PCR, l'Rx dell'addome non mostra segni suggestivi di enterocolite; nel sospetto di una sepsi neonatale viene avviata terapia antibiotica con ampicillina e gentamicina, terapia di supporto con idratazione endovena e si prosegue l'allattamento materno integrato con latte di banca. Gli esami infettivologici e culturali risultano negativi, ma progressivamente le condizioni del neonato migliorano, l'alvo si normalizza, si risolvono gli episodi di vomito. Dimesso a tre settimane di vita, ha recuperato il peso alla nascita ed è in buone condizioni generali. A domicilio assume latte materno che viene integrato con latte formulato. A distanza di una settimana viene portato in PS perché si alimenta poco, le feci sono tornate diarroidiche e nelle ultime evacuazioni erano presenti striature ematiche. Le condizioni generali non sono brillanti, è pallido, l'aspetto è distrofico, ha avuto un calo ponderale superiore al 10%. Non è febbrile, non ci sono segni neuromeningei, l'obiettività generale è nella norma. Gli esami mostrano un incremento della PCR, l'EGA è compatibile con un'acidosi metabolica. Viene avviata terapia di supporto con idratazione endovenosa, terapia antibiotica. Le colture risultano anche questa volta negative. Si riprende l'allattamento materno integrato con formula aminoacidica. Progressivamente la diarrea migliora: scompare la componente ematica e si riduce la frequenza delle evacuazioni. Il bambino non vomita, si alimenta adeguatamente, il peso gradualmente aumenta. Il RAST risulta positivo per le proteine del latte vaccino. La dimissione avviene dopo un paio di settimane: la sintomatologia è risolta, il peso ha un andamento stabilmente in crescita, viene mantenuto un allattamento misto, utilizzando il latte materno e la formula aminoacidica.

Sindrome (FPIES) è una condizione più rara, causata da una reazione immunitaria non IgE-mediata ed esordisce all'introduzione dei cibi solidi nei bambini precedentemente allattati al seno o, più precocemente, nei bambini allattati con formula. La sintomatologia inizia quasi sempre con vomito a distanza di qualche ora dal pasto e una diarrea che può essere prolungata e nel 20% dei casi indurre disidratazione e shock.

- **Gastroenteropatie eosinofile.** Sono un gruppo di disordini molto rari, eterogenei e poco definiti. La diagnosi si basa per lo più su tre criteri diagnostici: la presenza di sintomi gastrointestinali (diarrea, vomito, dolori addominali); l'infiltrazione eosinofila della mucosa;

l'esclusione di altre cause di eosinofilia gastrointestinale (MICI, infezioni parassitarie, immunodeficienze primitive).

- **Enteropatie autoimmuni.** Sono condizioni rare (incidenza < 1:100.000), che si manifestano con diarrea cronica intractabile, malassorbimento e malnutrizione che compaiono entro i primi sei mesi di vita e che non rispondono alle modifiche della dieta. Sono causate da un danno immunomediato della mucosa intestinale. Le manifestazioni cliniche possono riguardare il solo intestino, oppure essere parte di patologie sistemiche, tipicamente gli immunodeficit primitivi. Nel 50-80% dei pazienti sono presenti autoanticorpi diretti contro gli enterociti, il citoplasma, le

cellule mucipare o il *brush border*. Tra le forme meglio definite clinicamente, troviamo la sindrome IPEX (vedi più avanti nel testo) e la sindrome APECED. Quest'ultima, nota anche come sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1, è una patologia autosomica recessiva, causata da mutazioni del gene AIRE, caratterizzata dalla combinazione di diarrea cronica e malassorbimento associati a candidiasi mucocutanea cronica, ipoparatiroidismo e insufficienza surrenalica autoimmune.

**Immunodeficit**

Una diarrea cronica può insorgere in pazienti con HIV, per l'alto rischio che infezioni da patogeni comuni, quali il *rotavirus*, causino forme di diarrea persistente o per infezioni opportunistiche da parassiti (*cryptosporidium*, *isospora* e *cyclospora*). Nelle immunodeficienze primitive – per esempio immunodeficienza combinata grave (SCID) – si verificano comunemente episodi infettivi ricorrenti, infezioni opportunistiche, diarrea cronica e scarsa crescita.

**Diarree ed enteropatie congenite (Congenital Diarrheas and Enteropathies, CODEs)**

Gruppo di rari disordini monogenici, a eziologia eterogenea e a esordio nelle prime settimane di vita. La presentazione iniziale è relativamente uniforme, con grave diarrea cronica e perdita di fluidi a livello intestinale che richiede spesso una nutrizione parenterale. La diarrea può essere: secretiva, come accade nella malattia da microvilli inclusi (MVID); osmotica, per il malassorbimento di nutrienti (per esempio malassorbimento di glucosio-galattosio); infiammatoria con alterazioni e danno della mucosa intestinale (per esempio sindrome IPEX (immunodisregolazione e poliendocrinopatia X-linked) (Box 3). Questi disordini sono classificati in cinque categorie diagnostiche (Tabella 2). Nelle prime quattro, l'esordio è quasi sempre entro i primi mesi di vita con una diarrea acquosa ad alto volume. La quinta categoria comprende i disordini del sistema immunitario, di cui fanno parte le *very early onset IBD*, le enteropatie autoimmuni e le immunodeficienze primitive.

**Diarree post-chirurgiche**

Diarrea cronica si ha nei pazienti con intestino corto (per esempio esito di enterocolite necrotizzante neonatale) con caratteristiche che dipendono dalla lunghezza dell'intestino residuo e dalle sedi di resezione. Pazienti sottoposti a una resezione dell'ileo terminale possono, per esempio, presentare una diarrea cronica legata al malassorbimento degli acidi biliari.

**BOX 3. Sindrome IPEX: Immunodisregolazione-Poliendocrinopatia-Enteropatia X-linked**

È causata dalla mutazione del gene FOXP3, che codifica per un fattore di trascrizione che controlla sviluppo e funzione delle cellule T regolatorie CD24+/CD25+. La prevalenza non è nota, sono stati descritti circa 150 casi nel mondo, ma è probabilmente sottostimata. Si manifesta clinicamente nei primi giorni o settimane di vita, nei maschi. La clinica è caratterizzata dalla triade sequenziale enteropatia, malattia autoimmune e interessamento cutaneo, ma il fenotipo può essere molto variabile anche in termini di severità. L'enteropatia è autoimmune, si manifesta con grave diarrea secretoria, intrattabile. Sono presenti malassorbimento, alterazioni degli elettroliti, importante ritardo di crescita e poliendocrinopatie autoimmuni, come diabete di tipo 1 e tiroidite. La cute è interessata da un'eruzione eczematosa che ricorda la psoriasi o la dermatite atopica. Altre manifestazioni cutanee possono essere l'oncodistrofia e l'alopecia. I pazienti possono sviluppare citopenie autoimmuni delle tre serie cellulari ematiche e l'autoimmunità può esprimersi con polmonite, epatite, nefrite, miosite, splenomegalia, linfadenomegalia e rischio aumentato di infezioni. La diagnosi è clinica e di laboratorio con autoanticorpi anti-enterociti, anti-armonina e anti-vilina, endocrinopatie e citopenie autoimmuni. La conferma viene dall'indagine molecolare.

**TABELLA 2. Diarree ed enteropatie congenite (Congenital Diarrheas and Enteropathies, CODEs)**

<p><b>Difetti del trasporto epiteliale di nutrienti/elettroliti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- causa prevalente e meglio conosciuta di diarree congenite;</li> <li>- la struttura dell'epitelio dell'enterocita e del brush border sono conservati con un normale rapporto tra villi e cripte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cloridrorrea congenita</li> <li>- Sodiorea congenita</li> <li>- Malassorbimento glucosio-galattosio</li> <li>- Diarrea da acidi biliari primari</li> <li>- Acrodermatite enteropatica</li> </ul>
<p><b>Difetti dell'attività enzimatica epiteliale e del metabolismo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- possono essere coinvolti numerosi enzimi presenti nel brush border;</li> <li>- malassorbimento di nutrienti e alterato metabolismo delle cellule epiteliali.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficit congenito di lattasi</li> <li>- Deficit congenito di saccarasi-isomaltasi</li> <li>- Deficit di trialasi</li> <li>- Deficit di enterochinasi</li> <li>- Diarrea associata a deficit di DGAT1</li> <li>- Diarrea da deficit PLVAP</li> <li>- Abetalipoproteinemia</li> <li>- Ipobetalipoproteinemia</li> <li>- Malattia da accumulo di chilomicroni</li> <li>- Discheratosi congenita</li> <li>- Sindrome di Kabuki</li> </ul>
<p><b>Disordini del trafficking epiteliale e della polarità cellulare:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- disordini autosomici recessivi;</li> <li>- anomalie strutturali della membrana apicale epiteliale;</li> <li>- anomalie del sistema di segnale e di adesione</li> <li>- diarree severe anche a digiuno;</li> <li>- primi mesi di vita.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malattia da inclusioni microvillari</li> <li>- Displasia epiteliale intestinale (enteropatia a ciuffi)</li> <li>- Sindrome tricoenteropatica</li> <li>- Linfostiocitosi emofagocitica familiare 5</li> <li>- Deficit TTC7A</li> </ul>
<p><b>Difetti nella differenziazione delle cellule neuroendocrine:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anomalia dello sviluppo o della funzione delle cellule enteroendocrine;</li> <li>- diarrea osmotica cronica;</li> <li>- possibile associazione anomalie endocrine sistemiche.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anendocrinosi enterica</li> <li>- Lissencefalia X-linked e MR</li> <li>- Deficit di proproteina convertasi 1/3</li> <li>- Sindrome di Mitchell-Riley</li> </ul>
<p><b>Enteropatie associate a difetti nell'omeostasi immunitaria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patologie monogeniche;</li> <li>- tre meccanismi principali: risposta immunitaria alterata contro gli agenti patogeni, infiammazione, assenza di regolazione immunitaria;</li> <li>- manifestazioni:             <ul style="list-style-type: none"> <li>· diarrea acquosa, senza sangue, atrofia dei villi (IPEX, ICOS);</li> <li>· diarrea ematica, ulcerazioni intestinali, malattia perianale (forme infantili di VEO-IBD);</li> <li>· possibile associazione a manifestazioni sistemiche e multiorgano.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrome IPEX (disordine immunitario, poliendocrinopatia, enteropatia, X-linked): mutazione FOXP3</li> <li>- ICOS: immunodeficienza comune variabile tipo 1 (alterazione recettore T-cell)</li> <li>- Malattia infiammatoria neonatale intestinale e cutanea (mutazioni ADAM17, EGFR)</li> <li>- Deficit CD55 (iperattivazione complemento-trombosi angiopatica-enteropatia protido disperdente)</li> <li>- Sindrome linfoproliferativa tipo 5 (CTL4)</li> <li>- Immunodeficienza comune variabile tipo 8 (LRBA)</li> <li>- Sindrome linfoproliferativa X-linked (XIAP)</li> <li>- Enteropatia a esordio precoce con coliti (IL10R)</li> </ul>

**Patologie dell'anatomia intestinale**

La malattia di Hirschsprung, può dare quadri di sub-occlusione in cui può essere presente diarrea e arresto della crescita o complicarsi con una forma di enterocolite, con diarrea muco-ematica. Nella pseudo-ostruzione intestinale cronica la riduzione della motilità intestinale, pur senza ostacoli anatomici, provoca una diffusa distensione delle anse intestinali, stipsi e/o diarrea, legati sia al transito alterato che alle alterazioni della flora batterica intestinale come nelle SIBO. La malrotazione intestinale può essere complicata da volvolo intermittente con diarrea spesso ematica e crisi accessuali di dolore addominale.

**Steatorrea**

L'insufficienza pancreatica esocrina si manifesta con steatorrea cronica, secondaria al malassorbimento dei grassi. La fibrosi cistica è la causa principale di insufficienza pancreatica esocrina nell'infanzia. Altre cause sono la sindrome di Shwachman-Diamond, associata ad anomalie scheletriche e disfunzione del midollo osseo e la sindrome di Pearson, patologia mitocondriale con anemia sideroblastica refrattaria.

**Tumori neuroendocrini**

Sono tumori molto rari nell'infanzia. La sindrome di Zollinger-Ellison, causata da una iperproduzione di gastrina, determina un'ipersecrezione acida, la formazione di ulcere peptiche, diarrea cronica secretoria e malassorbimento dei grassi.

**Ostruzioni linfatiche**

L'ostruzione del drenaggio linfatico dell'intestino tenue porta a perdita enterica di proteine e immunoglobuline, ipoprotidemia, malassorbimento delle vitamine liposolubili ed edema. La linfangiectasia intestinale primitiva è una rara patologia che esordisce in età prescolare. Il sintomo principale è l'edema degli arti inferiori con pleurite, pericardite e chilo-ascite, astenia, dolore addominale, vomito, diarrea, scarsa crescita e malassorbimento. Forme secondarie di linfangiectasia possono invece essere causate da patologie cardiache, come nel caso dell'enteropatia protido-disper-

dente nei pazienti cardiopatici sottoposti a intervento di Fontan.

### Farmaci

La diarrea protratta può essere secondaria all'assunzione cronica di farmaci o lassativi (Tabella 3).

### Diagnosi

Il percorso di diagnosi deve procedere gradualmente, considerando l'età del bambino (Tabella 4), la gravità della sintomatologia e la concomitanza di altri elementi clinici (Tabella 5).

### Neonati e lattanti di età inferiore a sei mesi

La diarrea è un evento relativamente comune, generalmente non grave e riconosce per lo più cause infettive. Gli elementi che devono far sospettare una sottostante patologia sono la persistenza e la rilevanza della diarrea o la sua comparsa nelle prime settimane di vita. In questi casi, il percorso di diagnosi dovrà essere mirato a distinguere le forme di diarrea acquisita a eziologia diversa (infettiva, allergica, malformativa) dalle diarree ed enteropatie congenite (CODEs) a eziologia monogenica.

**Storia clinica.** Le CODEs esordiscono entro le prime settimane di vita, con un quadro di estrema gravità. Al contrario, nelle diarree acquisite è spesso presente un periodo post-natale di durata variabile, libero da sintomatologia.

Le diarree acquisite sono spesso di natura infettiva, virale o batterica, e le forme post-infettive sono le più frequenti; è importante ricostruire la storia clinica, l'esordio dei sintomi, la presenza di febbre e/o vomito. Una diarrea infettiva che persiste deve far escludere un deficit dell'immunità. L'anamnesi alimentare è importante per considerare l'eventuale correlazione tra l'insorgenza di diarrea e l'introduzione di alimenti specifici, nel sospetto di un'allergia alimentare. In un lattante, la diarrea intermittente accompagnata da dolore addominale e segni di subocclusione, deve fare escludere una malformazione congenita o un disturbo della motilità intestinale. Quando ci sia stata una resezione intestinale per NEC o anomalie anatomiche congenite, potremmo trovarci di fronte a una sindrome da intestino corto o da sovracrescita batterica.

**Esami di laboratorio.** Gli esami iniziali comprendono emocromo con formula, indici di flogosi, elettroliti plasmatici, emogasanalisi, funzionalità epatica, profilo coagulativo e albumina. Il profilo lipidico e delle vitamine liposolubili è utile nel sospetto di malassorbimento o di pa-

**TABELLA 3.** Farmaci che possono causare diarrea

TIPO DI FARMACO	ESEMPI
Antiarritmici	Digossina, procainamide
Antipertensivi	ACE inibitori, sartani, beta-bloccanti
Diuretici	Furosemide, acetazolamide
Ipocolesterolemizzanti	Statine
Ipglicemizzanti orali	Metformina
Farmaci SNC	Alprazolam, fluoxetina, litio
Gastroprotettori	PPI, antagonisti recettori H <sub>2</sub>
Acidi biliari	Acido ursodesossicolico
Lassativi	Lattuloso, sorbitolo, catartici
FANS	Ibuprofene, naprossene
Antibiotici	Amoxicillina, cefalosporine, clindamicina, neomicina, tetraciclina
Vitamine	Vitamina C, magnesio

tiologie degli acidi biliari. Immunoglobuline e sottopopolazioni linfocitarie daranno informazioni sull'integrità del sistema immunitario. Anche nelle enteropatie proteino-disperdenti sono presenti bassi livelli plasmatici di albumina e immunoglobuline mentre è elevata l'alfa-1 antitripsina fecale. Nel sospetto di una patologia di natura allergica possono essere eseguiti i test per alimenti specifici.

I primi esami sulle feci valgono a escludere le patologie infettive, virali e batteriche, includendo tecniche di biologia molecolare. Gli elettroliti fecali e il gap osmotico sono fondamentali per definire la natura della diarrea: osmotica se il gap è elevato (> 100 mosm/kg), secretoria se è ridotto (< 50 mosm/kg); un gap intermedio può essere dovuto a meccanismi misti, come per esempio nelle infezioni intestinali. La determinazione dei grassi fecali è utile per individuarne un eventuale malassorbimento; neonati e lattanti assorbono circa il 75-80% dei lipidi della dieta, quota che aumenta con l'età. Il dosaggio dell'elastasi fecale è indicativo, per valori bassi, di un'insufficienza pancreatica. Valori elevati di calprotectina fecale suggeriscono un processo infiammatorio della mucosa intestinale, mentre di limitata utilità per la sua bassa specificità è la ricerca del sangue occulto fecale.

Gli esami iniziali e le caratteristiche del paziente dovrebbero indirizzare verso una delle seguenti entità:

- **Diarree acquose:** feci liquide con elevato volume e spesso non distinguibili dalle urine. È importante distinguere se la diarrea sia osmotica, secretoria o mista. Il test del digiuno va protratto per almeno 24 ore, valutando l'output fecale e gli elettroliti fecali. Se il volume fecale non si modifica con il digiuno, è possibile si tratti di una diarrea di tipo secretorio, associata a una perdita eleva-

ta di elettroliti fecali con un basso gap osmotico (diarree congenite, cloridrorree, sodiorree, diarree da acidi biliari primari, malattia da microvilli inclusi, l'enteropatia a ciuffi).

Se invece il volume fecale si riduce significativamente, il sospetto è di una diarrea indotta dalla dieta, di tipo osmotico, con gap osmotico elevato: il malassorbimento dei carboidrati è la causa più frequente. Un incremento delle sostanze riducenti nelle feci o un pH fecale acido sono indice di malassorbimento di mono- e disaccaridi. Utile un periodo di prova con una formula priva di carboidrati. Un'enteropatia protido-disperdente può fare sospettare una diarrea congenita monogenica, come il deficit di DGAT1 (diacilgliceroltransferasi1) o una compromissione dell'integrità della mucosa su base infiammatoria, autoimmune o da alterato circolo linfatico.

- **Steatorrea:** feci ipocoliche, untuose, maleodoranti, voluminose e dall'aspetto scomposto. La conferma si ottiene con la quantificazione dei grassi fecali e la valutazione dell'elastasi fecale. La combinazione di un output elevato di grassi e di un'elastasi fecale normale è compatibile con malassorbimento di grassi secondario a un deficit del trasporto o del metabolismo dei lipidi come nella malattia da accumulo di chilomicroni o nell'abetalipoproteinemia. Un livello elevato di grassi fecali e un'elastasi fecale ridotta, suggeriscono un'insufficienza pancreatica esocrina, come nel caso della fibrosi cistica.
- **Diarree ematiche:** il sangue nelle feci può essere evidente, rosso vivo e frammentato alle feci o come melena. La diarrea ematica può essere secondaria a processi infettivi o infiammatori. Aiutano a definire il quadro, la valutazio-

**TABELLA 4. Eziologia delle diarree protratte secondo età**

NEONATI E LATTANTI < 6 MESI	BAMBINI > 6 MESI
<b>Infezioni:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Virus (rotavirus, norovirus, CMV)</li> <li>- Batteri enteropatogeni</li> <li>- Diarrea funzionale post-infettiva</li> </ul>	<b>Infezioni:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Virus (rotavirus, adenovirus, norovirus, astrovirus, CMV, HIV)</li> <li>- Batteri (escherichia coli, salmonella, shigella, yersinia, campylobacter, clostridioidi, micobatteri)</li> <li>- Parassiti (giardia, cryptosporidium, cyclospora, entamoeba histolytica)</li> <li>- Diarrea funzionale post-infettiva</li> </ul>
<b>Associate a condizioni patologiche/chirurgiche:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enterocolite necrotizzante</li> <li>- Sindrome dell'intestino corto</li> <li>- Malattia di Hirschsprung</li> <li>- Malrotazione con volvolo intermittente</li> <li>- Pseudo-ostruzione intestinale congenita</li> </ul>	<b>Associate a condizioni patologiche/chirurgiche:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malrotazione con volvolo intermittente</li> <li>- Pseudo-ostruzione intestinale congenita</li> <li>- Sindrome dell'intestino corto</li> </ul>
<b>Correlata ad alimenti:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enteropatie allergiche IgE e non IgE mediate (enterite e proctocolite indotte dalle proteine alimentari IgE mediate)</li> <li>- FPIES</li> </ul>	<b>Correlata ad alimenti:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enteropatie allergiche IgE e non IgE mediate (Enterite e proctocolite indotte dalle proteine alimentari IgE mediate, FPIES)</li> <li>- Intolleranza al lattosio acquisita</li> </ul>
<b>Diarree ed enteropatie congenite (CODEs)</b>	<b>Patologie immunomediate:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Celiachia</li> <li>- Malattie infiammatorie croniche intestinali</li> <li>- Enteropatie allergiche</li> <li>- Gastroenteropatie eosinofile</li> <li>- Enteropatie autoimmuni (IPEX, APECED)</li> </ul>
<b>Immunodeficit:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunodeficienze primitive</li> <li>- HIV</li> </ul>	<b>Immunodeficit:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunodeficienze primitive</li> <li>- HIV</li> </ul>
	<b>Disturbi funzionali:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea cronica aspecifica dell'infanzia</li> <li>- Sindrome dell'intestino irritabile con diarrea</li> </ul>
<b>Stearorie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insufficienza pancreas esocrino (fibrosi cistica, sindrome Shwachman-Diamond)</li> <li>- Disordini del metabolismo lipidico (CODEs)</li> </ul>	<b>Stearorie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insufficienza pancreas esocrino (fibrosi cistica, sindrome Shwachman-Diamond)</li> <li>- Disordini del metabolismo lipidico (CODEs)</li> </ul>
	<b>Tumori neuroendocrini:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrome Zollinger-Ellison</li> <li>- Mastocitosi</li> </ul>
<b>Ostruzioni linfatiche:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfangectasie primitive e secondarie</li> </ul>	<b>Ostruzioni linfatiche:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfangectasie primitive e secondarie</li> </ul>
<b>Altre cause:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmaci</li> </ul>	<b>Altre cause:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmaci</li> </ul>

ne degli indici di infiammazione, le coproculture (enterocolite batterica) e la calprotectina fecale. Nel sospetto di una patologia infiammatoria intestinale – una volta esclusa una forma allergica – si dovrà procedere alla colonscopia con biopsie.

*Esami strumentali.* Nel dubbio di una patologia congenita o di un'ostruzione prossimale, è utile uno studio dell'anatomia e del transito attraverso un Rx dell'addome con mezzo di contrasto. Nel sospetto di una dismotilità intestinale, in particolare nel sospetto di malattia di Hirschsprung, sono indispensa-

bili la manometria rettale e le biopsie rettali per suzione. Nei casi non chiari, l'esame endoscopico, del tratto gastrointestinale superiore e/o inferiore, con biopsie multiple consente di valutare l'architettura della mucosa, l'infiltrato infiammatorio, l'immunoistochimica, l'attività enzimatica o la microscopia elettronica per lo studio dell'ultrastruttura cellulare (per esempio nella malattia da microvilli inclusi).

*Indagini genetiche.* Nel sospetto di CODEs possono essere avviate già durante il percorso diagnostico o come conferma di un forte sospetto clinico. Le tecniche di

**TABELLA 5. Le bandierine rosse**

BANDIERINE ROSSE
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Età &lt; 6 mesi</li> <li>- Durata &gt; 2 settimane</li> <li>- Trattamenti non efficaci</li> <li>- Dolore addominale persistente/frequente e/o notturno</li> <li>- Dolore rettale</li> <li>- Evacuazioni notturne con risveglio</li> <li>- Feci ematiche e/o con muco</li> <li>- Segni di malassorbimento</li> <li>- Modifiche dell'appetito</li> <li>- Calo ponderale o scarso accrescimento</li> <li>- Febbre o storia di febbri ricorrenti</li> <li>- Segni di patologia sistemica</li> <li>- Segni di ostruzione intestinale</li> </ul>

*next-generation sequencing* consentono una migliore definizione diagnostica attraverso l'analisi di specifiche mutazioni o con il sequenziamento del completo esoma, quando il quadro clinico non fosse già indicativo di una specifica patologia.

**Bambini di età superiore a sei mesi**

*Storia clinica ed esame obiettivo.* La modalità di esordio è importante. Se la diarrea è comparsa in maniera acuta, con febbre e vomito, si tratta verosimilmente di un problema post-infettivo, di natura funzionale post-infettiva o una transitoria intolleranza al lattosio. Un esordio graduale senza alterazioni della velocità di crescita può sottendere un disturbo puramente funzionale (per esempio diarrea funzionale del lattante). Pur nella variabilità delle presentazioni, una diarrea protratta deve fare escludere la celiachia e se è evidente una certa correlazione con l'ingestione di alimenti specifici, il sospetto può includere una patologia allergica o un'intolleranza alimentare. Nell'anamnesi è bene indagare circa eventuali viaggi recenti, l'assunzione di farmaci, una storia familiare di malattie autoimmuni o di deficit dell'immunità (Tabella 6).

È utile raccogliere un diario delle evacuazioni per evidenziarne l'andamento: evacuazioni solo diurne sono tipiche di un disturbo funzionale, mentre il risveglio notturno rappresenta una "bandierina rossa" suggestiva di un disturbo organico. Naturalmente, le caratteristiche delle feci sono importanti: il sangue visibile è sospetto per una eziologia infiammatoria (MICI) o infettiva. Evacuazioni frequenti con piccole scariche di feci liquide con o senza incontinenza, possono essere secondarie a una stipsi cronica (diarrea fittizia).

Sintomi che meritano attenzione sono il dolore addominale e le scariche notturne, la perdita di peso e/o la difficoltà ad alimentarsi, la febbre, una storia di infezioni ricorrenti. L'ipotesi di un disturbo funzio-

TABELLA 6. Elementi clinici rilevanti

STORIA E CLINICA	SOSPETTO
<b>Esordio</b> - Acuto - Graduale - Coincidente introduzione glutine - Coincidente specifico alimento	- Infezioni - Disturbi funzionali - Celiachia - Allergie, intolleranze alimentari
<b>Caratteristiche delle feci</b> - Evacuazioni solo diurne - Evacuazioni notturne - Sangue nelle feci - Feci ipo/acoliche	- Disturbo funzionale - Disturbo organico - Proctocolite allergiche - Malattie infiammatorie croniche intestinali - Alterazione circolo biliare - Celiachia
<b>Anamnesi alimentare</b> - Abuso di alimenti "sugar-free" - Eccessivo consumo succhi di frutta - Consumo di latte e derivati - Alimenti trigger (soia, uova) - Esposizione a potenziali sorgenti d'acqua contaminate	- Eccesso di fruttosio/sorbitolo/mannitolo - Diarrea osmotica - Diarrea cronica aspecifica - Allergia alle proteine del latte vaccino - Intolleranza al lattosio - Allergie alimentari, FPIES, proctocolite - Infezioni batteriche croniche (aeromonas) - Parassitosi (giardiasi, criptosporidiosi)
<b>Elementi clinici</b> - Sintomi sistemici associati - Perdita di peso, scarso accrescimento - Episodi infettivi ricorrenti - Assunzione farmaci	- Disturbo organico - Malassorbimento - Insufficienza pancreas esocrino - Malattia infiammatoria cronica intestinale - Immunodeficit - Effetto collaterale/secondario
<b>Anamnesi</b> - Viaggi recenti - Storia familiare	- Infezioni, parassitosi - Autoimmunità, difetti congeniti assorbimento, malattie infiammatorie croniche intestinali

nale, dopo aver escluso elementi di sospetto organico (le "bandierine rosse"), deve essere percorsa e verificata attivamente attraverso la raccolta della storia e la valutazione degli elementi clinici, utilizzando i criteri specifici per i disturbi funzionali in età pediatrica.

Nella visita, oltre alle condizioni generali e ai segni di patologia sistemica, si valuteranno stato nutrizionale e crescita, la dolorabilità addominale, la presenza di masse/aree di resistenza, l'organomegalia. Se è presente sangue nelle feci sarà necessaria l'ispezione della zona perianale per evidenziare eventuali lesioni.

**Esami di laboratorio.** Gli esami di primo livello sono analoghi a quelli descritti per i bambini più piccoli. È necessario valutare una possibile celiachia (IgA, anticorpi antitransglutaminasi) ed escludere l'eziologia infettiva (coproculture). Immunoglobuline sieriche, sottopopolazioni linfocitarie e RAST per alimenti indagheranno un eventuale immunodeficit o un'eziologia allergica.

Se la diagnosi rimane non chiara, gli ulteriori accertamenti saranno indirizzati in relazione al tipo di diarrea, da definire anche attraverso la valutazione degli elettroliti fecali, del gap osmotico, della escrezione di grassi e di elastasi nelle feci, del-

la presenza di sangue evidente o occulto, della calprotectina fecale.

- **diarree osmotiche:** acquose e ad alto volume, con gap osmotico elevato. Si riducono con il test del digiuno. Anche la diarrea della celiachia può essere di tipo osmotico. Un pH fecale basso e la presenza di sostanze riducenti sono sospetti per malassorbimento dei carboidrati e un breve periodo di eliminazione del lattosio dalla dieta potrebbe essere indicato. L'enteropatia protido-disperdente, darà livelli elevati di alfa1-antitripsina nelle feci, ipoalbuminemia e ipogammaglobulinemia;
- **diarree secretorie:** acquose e ad alto volume, con gap osmotico ridotto. Non si modificano con il test del digiuno. Le prime indagini sulle feci devono escludere patologie infettive, con coproculture complete e, se si sospetta una SIBO, può essere utile in pazienti collaboranti un breath test al lattulosio o al glucosio, o un ciclo di decontaminazione intestinale con antibiotici. Test specifici nel sospetto di una diarrea indotta da sostanze neuroendocrine, sono il dosaggio di gastrina, VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), cromogranina A, somatostatina, calcitonina, catecolamine urinarie, funzionalità tiroidea e ACTH. Anche in queste diarree è im-

portante studiare l'assetto immunitario e, se indicato, eseguire il dosaggio degli anticorpi specifici anti-enterociti;

- **diarree ematiche:** una diarrea protratta in cui è presente sangue, soprattutto se in tutte le evacuazioni e in quantità visibile, deve essere indagata con molta attenzione. Deve essere esclusa un'enterocolite infettiva, con coproculture per batteri e in particolare per *salmonella*, *escherichia coli enteropatogeno*, *clostridium difficile* e *campylobacter*. Nel sospetto di una MICI è importante valutare la calprotectina fecale, anche con più rilevazioni;
- **steatorrea:** può essere secondaria a: 1) maldigestione dei grassi, dovuta a un'insufficienza del pancreas esocrino, come nella fibrosi cistica o nelle alterazioni del metabolismo dei sali biliari; 2) malassorbimento secondario a patologie della mucosa intestinale, come nella celiachia o nelle patologie del trasporto o del metabolismo dei lipidi; 3) malassorbimento secondario ad alterazioni anatomiche, come nella sindrome dell'intestino corto. Esami utili sono la valutazione dei grassi e dell'elastasi fecale, dell'assetto lipidico, delle proteine liposolubili e dei sali biliari.

**Breath test.** Il breath test all'idrogeno misura l'eliminazione di idrogeno nell'espriro. Normalmente, nel respiro è presente solo una piccola quota di idrogeno, ma i livelli aumentano nel caso ci sia un difetto nella digestione degli zuccheri, come il lattosio, o se è presente una sovracrescita batterica. Nel sospetto di un'intolleranza al lattosio il test viene effettuato facendo bere una soluzione contenente lattosio, mentre per verificare il sospetto di una SIBO, si utilizzerà il test al glucosio o al lattulosio. Sono test in cui è necessaria la collaborazione del paziente.

**Esami strumentali.** La radiografia diretta dell'addome permette di valutare la presenza di livelli idroaerei e la distensione delle anse. L'ecografia dell'addome è utile nella diagnosi di volvolo o malrotazione intestinale, nel valutare la presenza di adenopatie, organomegalia o versamento peritoneale. Nel sospetto di una MICI permette lo studio dello spessore dell'ultima ansa ileale. L'entero-RMN ha un ruolo di grande importanza nella diagnosi della malattia di Crohn per valutare la presenza di fistole intestinali e per lo studio della malattia nel piccolo intestino.

**Endoscopia.** La colonscopia con biopsie, associata o meno alla gastroscopia, è l'esame indispensabile al completamento delle

indagine in una diarrea protratta che non si risolve.

### Terapia

Il trattamento della diarrea cronica, una volta individuata l'eziologia, sarà indirizzato a risolvere la causa specifica. È possibile però qualche considerazione generale. I farmaci antidiarroidici sono da sconsigliare nelle diarree protratte, soprattutto in prima battuta. Nelle diarree secretorie gravi, quindi prevalentemente ospedalizzate, è possibile considerare l'impiego dell'octreotide. Per i probiotici, in particolare il *Lactobacillus spp.* e il *Saccharomyces boulardii*, esiste qualche modesta evidenza circa la loro efficacia nel trattamento delle forme croniche.

L'utilizzo degli antibiotici nelle diarree infettive non è indicato nella maggior parte dei casi. È da riservarsi al trattamento di casi specifici per età, condizione clinica e agente infettivo responsabile.

Nelle forme di diarrea correlate agli alimenti, è ragionevole considerare un periodo di sospensione dell'alimento sospetto per 7-14 giorni, mantenendo un diario dei sintomi per valutarne l'efficacia. Nel

sospetto di una intolleranza al lattosio secondaria a un episodio infettivo acuto, è utile una dieta senza lattosio per un periodo limitato di tempo (qualche settimana). È importante, altresì, trattare tempestivamente lo stato di malnutrizione associato o secondario alla diarrea protratta, per evitare l'instaurarsi di un circolo vizioso di automantenimento. Quando l'introito calorico orale non è sufficiente, deve essere avviata una nutrizione enterale e, se necessario, anche un supporto nutrizionale parenterale. Eventuali deficit nutrizionali – in particolare per le vitamine e i micronutrienti (per esempio lo zinco) – che possono condizionare negativamente l'efficienza del sistema immunitario e della mucosa intestinale devono essere indagati e corretti.

✉ [martina.fornaro@auslromagna.it](mailto:martina.fornaro@auslromagna.it)

1. Zella GC, Israel EJ. Chronic diarrhea in children. *Pediatr Rev.* 2012;33:206-18.
2. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, et al. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology.* 2018 Jun;154(8):2045-59.e6.

3. Giannattasio A, Guarino A, Lo Vecchio A. Management of children with prolonged diarrhea. *F1000Research* 2016;5 (F1000 Faculty Rev):206.

4. Bandsma RHJ, Sadiq K, Bhutta ZA. Persistent diarrhoea: current knowledge and novel concept. *Paediatr Intern Child Health* 2019; 39: 41-7.

5. Shim JO. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019 Jan;22(1):41-9.

6. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016 Feb 15;S0016-5085(16)00182-7.

7. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1527-37.

8. Rodriguez DA, MacDaragh Ryan P, Toro Monjaraz EM, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Children: A State-Of-The-Art Review. *Front Pediatr.* 2019 Sep 4;7:363.

9. Umetsu SE, Brown I, Langner C, Lauwers GY. Autoimmune Enteropathies. *Virchows Arch.* 2018 Jan;472(1):55-66.

10. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for Treating Persistent Diarrhoea in Children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 20;2013(8):CD007401.



## “Lascia che pianga”: nessun effetto negativo a 18 mesi

Lasciarlo piangere o rispondere prontamente alla richiesta del lattante? Non sono molte le ricerche che hanno provato a valutare le conseguenze della non risposta al pianto attraverso misurazioni rigorose. Due ricercatori britannici hanno seguito 178 bambini e i loro genitori in uno studio longitudinale per rispondere a questa domanda. Le informazioni sulla durata del pianto e sulla pratica di lasciarlo piangere sono state raccolte alla nascita e a 3, 6 e 18 mesi. Il “lascia che pianga” è poco utilizzato alla nascita mentre viene applicato sempre più frequentemente nelle età successive e, quando utilizzato, riduce la frequenza del pianto a 3 mesi e a 18 mesi e la durata del pianto è più breve. Anche lo sviluppo e l'attaccamento alla madre, misurato tramite la strange situation, sono risultati nella norma nei bambini che hanno avuto esperienza di pianto non consolato. Quindi, per i genitori inglesi lasciar piangere, occasionalmente o spesso, sembra non influenzare un comportamento sfavorevole del bambino e, anzi, potrebbe indicare un modello di comportamento che aiuta l'autoregolazione del bambino. Che dire di questo studio? Siamo oltremarica – noi mediterranei preferiamo le cure prossimali – e il campione reclutato alla nascita può rappresentare una popolazione selezionata, ma rimane il fatto che l'assente risposta del genitore al pianto sembra non influenzare in modo negativo il processo di attaccamento. Tuttavia la faccenda è un po' più complicata rispetto alle conclusioni di questo studio. Sappiamo che il pianto del bambino può aumentare il livello di frustrazione del genitore con la conseguenza di aumentare il rischio di comportamenti maltrattanti, anche molto gravi. Inoltre il pianto deve essere inserito in un contesto di relazione più complesso che ha come altre principali variabili il sonno e il momento del pasto; una combinazione di due o tre disturbi in questi ambiti persistente oltre i primi due mesi di vita deve far pensare a un problema di regolazione che deve essere affrontato per evitare un danno allo sviluppo, soprattutto nelle famiglie più vulnerabili (genitore con disturbo mentale, bassa scolarità), intervenendo sullo stile responsivo di chi accudisce il bambino.

Bilgin A, Wolke D. Parental Use of 'Cry It Out' in Infants: No Adverse Effects on Attachment and Behavioural Development at 18 Months. *J Child Psychol Psychiatry.* 2020 Mar 10.

Botha E, Joronen K, Kaunonen M. The Consequences of Having an Excessively Crying Infant in the Family: An Integrative Literature Review. *Scand J Caring Sci.* 2019 Dec;33(4):779-90.

Olsen AL, Ammitzbøll J, Olsen EM, Skovgaard AM. Problems of Feeding, Sleeping and Excessive Crying in Infancy: A General Population Study. *Arch Dis Child.* 2019 Nov;104(11):1034-41.