

Cosa fare nella diarrea ematica? Tutto e niente?

Giovanni Casulli¹, Marina De Giosa¹,
Giuliana Metrangolo², Melodie O. Aricò³,
Désirée Caselli⁴

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Bari; ²Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive, Università degli studi di Bari; ³UO Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì; ⁴UOC Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria consorziale Policlinico di Bari

Presentiamo il caso di un bambino di 7 anni, con una storia di febbre e diarrea e che dopo 2 giorni dall'inizio dei sintomi ha presentato tracce di sangue rosso vivo nelle feci, per cui è stato condotto in pronto soccorso e poi ricoverato. Dalle indagini microbiologiche eseguite sulle feci emergeva la positività per *Campylobacter* e per Norovirus. Durante la degenza il paziente è stato trattato con terapia di supporto (reidratazione endovenosa e antipiretici) con rapido miglioramento clinico e dimissione in terza giornata. Da una revisione della letteratura emerge come le enteriti emorragiche siano condizioni di frequente riscontro in età pediatrica, con eziologie differenti a seconda dell'età. Nei bambini al di sopra dell'anno di età la causa più frequente è infettiva, virale o batterica. Nella maggior parte dei casi è sufficiente la terapia di supporto dato il decorso benigno delle infezioni. L'utilizzo di antibiotici in questi quadri clinici generalmente non modifica l'andamento; in alcuni casi può essere addirittura dannosa. Verranno discussi i patogeni più frequenti. Verrà presentato il protocollo regionale per la gestione della diarrea emorragica della regione Puglia, atto a identificare precocemente le infezioni da Shiga Toxin producer *Escherichia coli* (STEC), data la loro rilevanza clinica nel rischio evolutivo a sindrome emolitica uremica.

We present the case of a 7-year-old boy with 2 days' fever and diarrhea, who starts to present hemorrhagic diarrhea. He was evaluated in the Emergency Department and hospitalized. Campylobacter and Norovirus have been isolated on stool. During hospitalization, the patient was treated with intravenous rehydration and antipyretics, with rapid clinical improvement and discharge on the third day of hospitalization.

A review of the literature shows that hemorrhagic enteritis is a frequent condition in children, with different etiologies depending on age.

In children older than one year of age, the first cause is infective, of viral or bacterial origin. Generally, supportive care is sufficient in consideration of good prognosis of the infections. The use of antibiotics generally does not change outcomes; in some cases, it can even be harmful. The regional protocol for the management of hemorrhagic diarrhea in the Puglia region will be presented, with the aim of early identification of STEC infections, given their clinical relevance in the evolutionary risk of haemolytic uremic syndrome.

Il caso clinico

V. di 7 anni, maschio, nato a termine da parto spontaneo, con crescita staturo-ponderale fisiologica e sottoposto a tutte le vaccinazioni, compresa anti-Rotavirus. A fine gennaio ha presentato febbre associata ad alvo diarroico a cui, nei giorni seguenti, si sono associate evacuazioni di feci liquide con sangue rosso vivo. Per tale motivo veniva condotto presso il pronto soccorso ove veniva sottoposto a esami ematochimici che evidenziano lieve rialzo dei leucociti con prevalenza linfocitaria (GB 5440/uL, N 13%, L 79,6%, M 0,8%), aumento della PCR (57,6 mg/L), normali livelli di emoglobina per età, iposodiemia (131 mmol/L) e aumento dell'ematokrito (41,8%, v.n. 31,5-38,8%) da disidratazione lieve. Pertanto se ne disponeva il ricovero presso l'UO di malattie infettive per le cure e gli accertamenti del caso. All'ingresso in reparto veniva immediatamente avviata terapia reidratante endovenosa con soluzione gluco elettrolitica e le indagini microbiologiche di completamento, tra cui la ricerca con metodica *real time PCR* del genoma degli enteropatogeni sulle feci. All'esame obiettivo il paziente appariva in condizioni cliniche discrete, vigile e reattivo, lievemente disidratato e presentava un addome trattabile ma dolente alla palpazione in regione periombellica. In seconda giornata di degenza dagli esami microbiologici emergeva un'infezione da *Campylobacter* di sottotipo non noto e Norovirus, si escludeva la presenza di Shiga Toxin producer *Escherichia coli* (STEC) come agente eziologico della diarrea emorragica. Veniva proseguita la terapia reidratante e antipiretica. In terza giornata di degenza, migliorate le condizioni cliniche e l'alvo, il paziente veniva dimesso al domicilio senza terapia.

Il problema

La presenza di sangue nelle feci è un reperto che desta molta preoccupazione sia nei genitori sia nel personale sanitario. Solo in alcuni casi rappresenta un campanello d'allarme di condizioni pericolose, mentre in altri è semplicemente un segno associato a condizioni benigne come, per esempio, le ragadi anali. Uno studio osservazionale condotto da Stampfer, et al. dimostra che le cause di ematochezia hanno diversa prevalenza a seconda dell'età pediatrica considerata. In questo studio sono stati arruolati 221 pazienti di età compresa tra 0 e 19 anni che, suddivisi per fasce di età, mostrano la seguente prevalenza di cause di ematochezia [1]:

- lattanti tra 0 e 1 anno: proctocolite allergica indotta dalle proteine alimentari o FPIAP (35%), infezioni del tratto gastrointestinale 35%, eziologia indefinita (30%);
- bambini tra 1 e 6 anni: infezioni gastrointestinali (75%), altre cause (11%), colite indotta da antibiotici o AAC (9%), invaginazione intestinale (5%);
- bambini tra i 6 e 14 anni: infezioni gastrointestinali (65%); malattie infiammatorie croniche intestinali o MICI (22%), eziologia indefinita (7%), altre cause (7%);
- adolescenti (>14 anni): infezioni gastrointestinali (56%), MICI (20%), eziologia indefinita (13%), altre cause (11%) [Figura 1].

Quindi, fatta eccezione per il primo anno di vita, in cui la FPIAP (Food Protein Induced Allergic Proctocolitis) è causa di ematochezia in percentuale sovrapposibile alle infezioni gastrointestinali, queste ultime rappresentano la principale causa in tutte le altre fasce di età. Inoltre, tale studio dimostra come l'età del paziente possa indirizzare verso le indagini diagnostiche da intraprendere per individuare in modo più mirato la causa del sanguinamento.

A. Le forme infettive

Le diarree emorragiche di origine infettiva sono generalmente dovute a batteri o virus. In caso di diarrea infettiva senza sangue le infezioni virali sono responsabili del 70% dei casi,

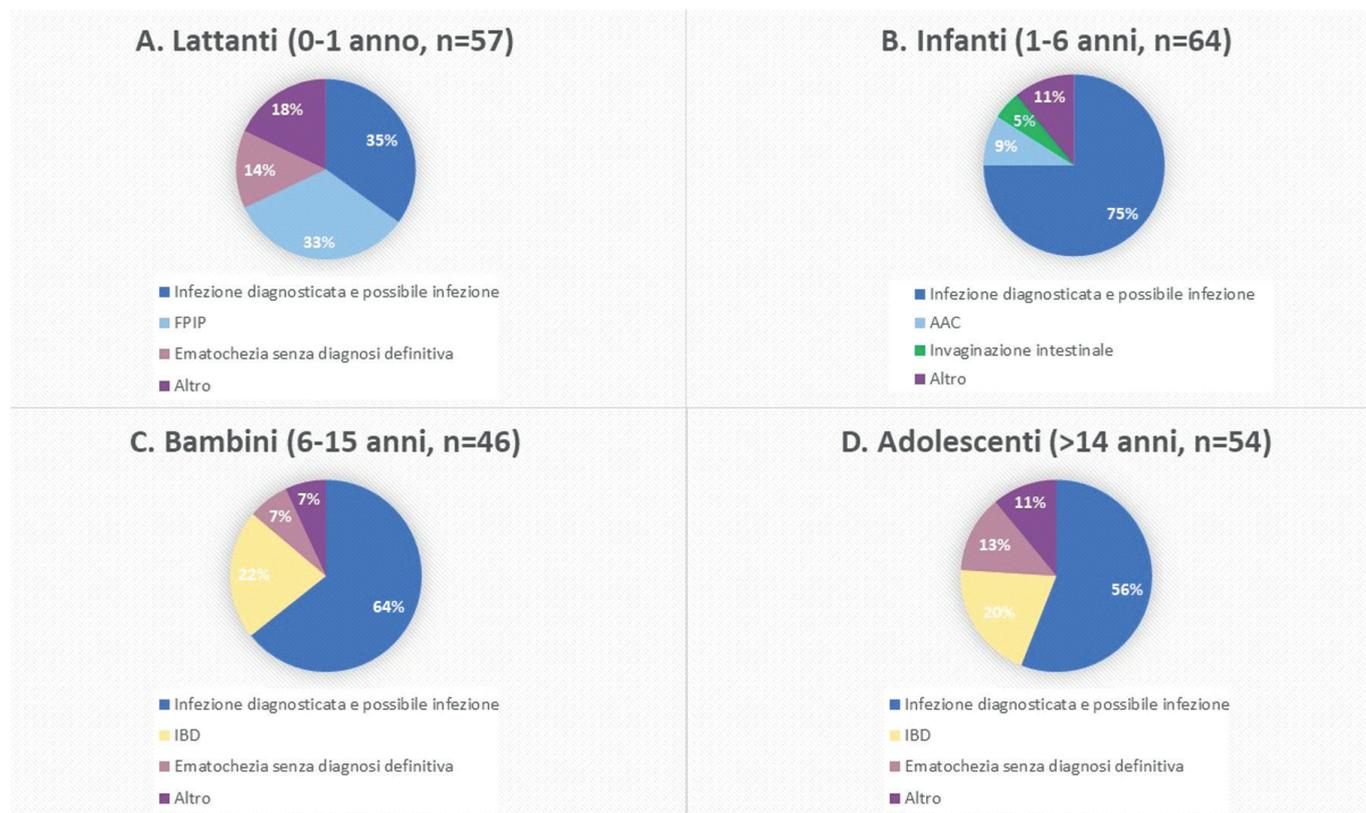


Figura 1. Cause di diarrea ematica nelle diverse fasce di età [modificato da 1].

mentre le infezioni batteriche costituiscono solo l'8% dei casi. Nei casi di diarrea emorragica l'agente eziologico è batterico nel 33% e virale nel 31% dei casi [2].

L'introduzione del vaccino per il Rotavirus ha dato una riduzione dei casi totali di gastroenterite nel mondo, determinando una modifica nella frequenza dei diversi patogeni, facendo emergere il Norovirus e dando un aumento relativo delle cause di origine batterica. Queste ultime non richiedono, se non in casi selezionati, il trattamento antibiotico, non dando un vantaggio clinico significativo o rischiando in alcuni casi di peggiorare l'andamento del quadro.

Il *Campylobacter enterocolitis* è il principale tra gli agenti eziologici (21,8% dei casi totali) soprattutto tra gli 1 e i 5 anni. Segue come secondo agente la *Salmonella enterocolitis* (13,1% dei casi totali), con una prevalenza tra 1-5 anni (14%) e i 6-13 anni (17,4%). Invece il Norovirus (4,5% dei casi totali) presenta una distribuzione in percentuale sovrapponibile nelle diverse fasce d'età [1].

Non è raro imbattersi in gastroenteriti date da coinfezioni. Tali scenari si verificano principalmente in contesti in cui le norme igienico-sanitarie sono scarse e quindi maggiore la possibilità di contaminazione degli alimenti. Sono molto frequenti nei Paesi in via di sviluppo: uno studio condotto in Malawi ha evidenziato come in circa il 50% dei bambini con età inferiore a 1 anno, infetti da *Campylobacter* spp., presentavano coinfezione da Norovirus o Rotavirus. La presenza di coinfezione correlava con una maggiore presentazione di diarrea nel quadro sintomatologico [3].

Patogeni più frequenti

Batteri

- **Campylobacter spp.** L'infezione da *Campylobacter* spp. è tra le cause più frequenti di gastroenterite batterica al mondo, con un tasso di incidenza che nei Paesi europei supera la salmonellosi, verosimilmente a causa della sua elevata contagiosità. La trasmissione può avvenire in seguito all'esposizione a pollame infetto o al consumo di acqua o latte

contaminato. Tale infezione causa in più della metà dei casi diarrea sanguinolenta, associata a febbre e addominalgia che la rendono spesso motivo di ricovero ospedaliero. È stata associata a diverse sequele croniche tra cui la sindrome di Guillain-Barré, l'artrite reattiva e in rari casi a epatite cronica e insufficienza renale cronica [4]. Il trattamento della campylobatteriosi si basa sulla terapia di supporto, in particolare reintegrazione di liquidi.

L'avvio della terapia antibiotica deve essere riservato a forme cliniche gravi con sepsi o disseminazione; può essere presa in considerazione allo scopo di ridurre il contagio in specifici contesti sociali a rischio, per esempio scolastici (asili nido, scuola, ecc.). L'antibiotico di prima linea è l'azitromicina, tuttavia la scelta della molecola da utilizzare dovrebbe sempre essere guidata dai risultati dell'antibiogramma data l'esistenza di ceppi azitromicina resistenti [4]; secondo gli ultimi studi non risulta comunque vantaggiosa [5]

- **Salmonella spp.** La *Salmonella* spp. è l'agente batterico più comunemente isolato in caso di infezioni da alimenti: la trasmissione avviene per via oro-fecale, attraverso l'ingestione di cibi e bevande contaminate o attraverso la manipolazione di oggetti (es. taglieri su cui si è manipolata della carne cruda) o il contatto con piccoli animali in cui siano presenti tali batteri, come le tartarughe.

I sintomi possono comparire tra le 6 e le 72 ore dall'ingestione degli alimenti contaminati e si protraggono per 4-7 giorni. Nella maggior parte dei casi, l'infezione da *Salmonella* si manifesta con sintomatologia del tratto gastrointestinale come nausea, vomito, diarrea, associate talvolta a febbre. Meno frequenti sono le forme più gravi con sepsi, disseminazione con interessamento focale di osso e meningi con vere e proprie osteomieliti o meningiti.

Pazienti immunodepressi, con patologie ematologiche soprattutto se associate a vario grado di riduzione della funzionalità splenica (come la drepanocitosi) hanno un rischio più alto di presentare forme complicate [Tabella 1] [6].

Il trattamento è principalmente di supporto (idratazione, antipiretici, correzione di diselettrolitemie). Il trattamento

con antibiotici non si è dimostrato efficace nel ridurre durata e gravità dei sintomi, né nel prevenire le complicanze. È invece, associato a un aumento del rischio di persistenza del batterio e che il paziente diventi portatore cronico di Salmonella.

Tabella 1. Fattori di rischio per forme complicate e quindi indicazioni all'utilizzo di terapia antibiotica in corso di infezione intestinale batterica

Neonati e lattanti < 3 mesi
Immunodeficit
Anomalie anatomiche o funzionali spleniche
Difetti del globulo rosso (es drepanocitosi)
Terapia corticosteroidica cronica o Immunoterapia
Malattie infiammatorie croniche intestinali

Strategie atte a prevenire il contagio consistono nell'osservare le norme igieniche nella preparazione e manipolazione dei cibi derivati da animali (specie pollame, maiali e uova), conservarli a basse temperature (2-6 °C) se non subito consumati, cuocerli adeguatamente e bere latte pastorizzato.

- **Escherichia coli.** Nell'inquadramento eziologico delle diarreè è importante escludere la presenza di ceppi patogeni di E. coli, in particolare i ceppi produttori di tossina Shiga (Shiga Toxin producer Escherichia coli – STEC, sinonimo di VTEC – Verocytotoxin-producing Escherichia coli) dato il rischio di evoluzione a SEU.

Il contagio per tutti i ceppi avviene principalmente in seguito a ingestione di acqua o cibo cotto contaminato o non cotto o per via oro-fecale. Dopo un breve periodo di incubazione (3-5 giorni) si manifesta la diarrea acquosa che nel 70% dei casi può evolvere in diarrea ematica. Il 10-15% dei casi con diarrea ematica da STEC evolve in SEU, che si manifesta generalmente con insufficienza renale acuta, anemia e piastrinopenia [7]. Data la gravità del quadro clinico in cui l'infezione può evolvere, è indicato gestire un paziente con diarrea ematica come se fosse STEC+ fino a prova contraria: ragion per cui in tutti i pazienti deve essere inviato quanto prima il campione fecale per la ricerca con metodica *real time PCR*.

Fino alla disponibilità del risultato microbiologico è indicato eseguire esami ematici [Tabella 2] al tempo 0 e andranno ripetuti a 12 e 24 ore, nonostante la negatività per identificare forme a esordio ritardato. Nel frattempo, è importante avviare l'idratazione endovenosa, nonostante le buone condizioni generali del paziente. L'idratazione endovenosa avrà non solo lo scopo di recuperare le perdite idriche del paziente dovute alla diarrea, ma anche garantire un'adeguata perfusione renale nel rischio di SEU.

Tabella 2. Gestione iniziale di paziente con potenziale SEU

Raccolta anamnestica diuresi delle 24 ore precedenti	
Posizionamento accesso vascolare e avvio di idratazione endovenosa (mantenimento+ eventuali perdite)	
Esami ematici da eseguire al tempo 0 e da ripetere a 12 e 24 ore	<ul style="list-style-type: none"> - Emocromo - Funzionalità renale: creatinina, azotemia, Na, K, Ca, Cl, P, esame urine - Indici di emolisi: LDH, aptoglobina, bilirubina totale e diretta - Emogasanalisi per possibile acidosi metabolica

In tutte le infezioni da E. coli, comprese quelle da ceppi produttori di Shiga tossina, il trattamento si basa sulla terapia di supporto. È infatti **sconsigliato** l'utilizzo di antibiotici dato che numerosi studi hanno dimostrato come il loro utilizzo peggiori l'outcome per tutti i ceppi di E. coli. In particolare, nei pazienti con infezione da STEC la somministrazione di antibiotici determina un aumento della lisi batterica, con rilascio in circolo di grandi quantità di tossina, con andamento clinico peggiore [8].

- **Shigella spp.** Patogeno con unico reservoir nell'uomo, è molto frequente nei Paesi a limitate risorse economiche, generalmente causa di diarrea del viaggiatore. A trasmissione oro-fecale o per contatto con alimenti contaminati. Si manifesta generalmente come una diarrea acquosa e nel 50% dei pazienti si associa a diarrea ematica. In caso di infezione da Shigella dysenteriae, produttore di Shiga tossina, una possibile complicanza è l'evoluzione a SEU [9], la cui gestione sarà sovrapponibile alle forme dovute a E. coli. Il decorso è per lo più ad andamento benigno con risoluzione spontanea in circa 7 giorni. Per questo motivo la terapia è di supporto con reintegrazione delle perdite idriche. La terapia antibiotica dovrà essere riservata a pazienti a rischio per forme complicate [Tabella 1]. In caso di indicazione alla terapia antibiotica, la molecola da utilizzare è il Ceftriaxone, dato che sono state segnalati ceppi resistenti all'Azitromicina, terapia di prima linea utilizzata in passato.
- **Yersinia spp.** Comprende la Yersinia enterocolitica e la Y. pseudotuberculosis. Si trasmette tramite contatto con suini e derivati infetti; data la resistenza del batterio alle basse temperature, può sopravvivere in prodotti refrigerati. Ha una maggior prevalenza nei Paesi del Nord Europa. Come per i patogeni precedenti la terapia è prevalentemente di supporto, il trattamento antibiotico deve essere riservato ai pazienti con infezioni invasive o con fattori di rischio [Tabella 1]; la terapia eventuale è con Trimetoprim-Sulfometossazolo.
- **Clostridium difficile.** Il Clostridium difficile è un bacillo ubiquitario, isolato per la prima volta come batterio commensale nel colon di neonati sani [10]. La sua trasmissione avviene per via oro-fecale o tramite esposizione diretta in ambiente contaminato.
 - **Incidenza.** L'isolamento di C. difficile è molto frequente nei bambini dalla nascita fino ai 4 anni. L'incidenza varia molto a seconda della fascia di età [Figura 2]. In epoca neonatale si isola circa nel 30% dei pazienti, percentuale che si riduce al 10-25% nel primo anno di vita. Da uno a tre anni si riduce ulteriormente a 5-10% per poi raggiungere una percentuale di incidenza sovrapponibile a quella dell'età adulta al compimento dei tre anni [11].
 - In età pediatrica l'isolamento di C. difficile spesso non è correlato a manifestazioni cliniche.

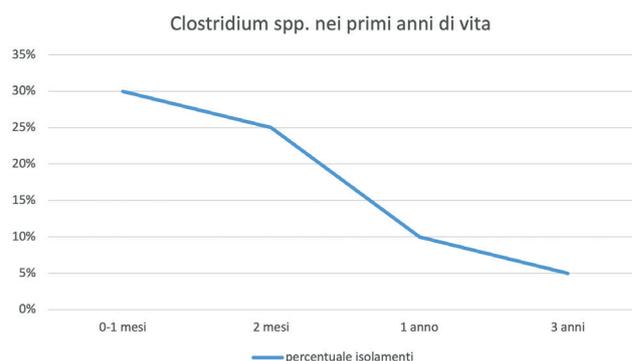


Figura 2. Andamento frequenza di colonizzazione da Clostridium spp. nei primi 3 anni di vita.

La colonizzazione avviene alla nascita o nei primi mesi di vita, senza che il bambino presenti manifestazioni cliniche. Si ipotizza che l'assenza di correlato clinico anche in presenza di ceppi tossigenici (produttori di tossine A e B) sia dovuta all'assenza dei recettori, responsabili delle manifestazioni cliniche, sulla mucosa intestinale ancora immatura.

Le percentuali di colonizzazione nei bambini ospedalizzati e nei controlli sani sono sovrapponibili. Fanno eccezione i neonati ospedalizzati che presentano una percentuale di colonizzazione più alta, comunque asintomatici. La colonizzazione in età pediatrica spesso è cronica, portando quindi i bambini a essere un importante reservoir per la popolazione.

– **Infezione nosocomiale e comunitaria.** Nonostante l'infezione da C. difficile venga spesso annoverata tra quelle nosocomiali, studi recenti suggeriscono che solo il 25% dei casi (adulti e pediatrici) sia contratto in ospedale [8]: il paziente sarebbe quindi già colonizzato al momento del ricovero.

La presenza di fattori che alterano la composizione e le funzioni di barriera del microbioma intestinale [Tabella 3] permettono al C. difficile di diffondersi a livello colico, prevalendo su altre specie microbiche. Quando l'infezione è data da un ceppo tossigenico, il suo prevalere sulle altre specie microbiche, determina la comparsa di sintomatologia con colite di grado variabile, da un quadro lieve di diarrea autolimitante a quadri molto gravi come il megacolon tossico e la perforazione intestinale.

Tabella 3. Fattori di rischio per lo sviluppo di infezione sintomatica da C. difficile

Immunodeficit o immunosoppressione	
Trapianto d'organo	
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	
Fibrosi cistica	
Cause iatrogene	– Prolungata permanenza di sondino nasogastrico – Chirurgica gastrointestinale
Prolungato utilizzo di antibiotici	

– **Diagnosi.** Data la frequente colonizzazione di pazienti pediatrici da C. difficile è importante identificare chi è infetto e quindi meritevole di trattamento, perché a rischio di manifestazioni cliniche anche gravi e chi invece è solamente colonizzato.

Per porre diagnosi di infezione da C. difficile è necessaria l'associazione di:

- sintomi correlabili;
- positività di indagini di laboratorio (coltura delle feci, immunoassay enzimatico e ricerca del DNA per rilevare ceppi tossigenici);
- esclusione di compresenza di altri patogeni

È indicato eseguire queste indagini di laboratorio, quindi cercare il C. difficile, solo in bambini con diarrea prolungata che dura da almeno 7 giorni [12], con più di 3 scariche/die e con sintomi in peggioramento.

L'American Academy of Pediatrics (AAP) e Infectious Disease Society of America (IDSA), raccomandano di evitare indagini di laboratorio nei neonati e nei bambini sotto 1 anno di vita, in cui è prevalente la colonizzazione senza manifestazioni cliniche correlate [13]. Affinché il C. difficile venga considerato agente eziologico di gastroenterite è necessario che venga esclusa la presenza di altri patoge-

ni: infatti circa il 20% di casi di gastroenterite con positività alle indagini di laboratorio a C. difficile si riscontra la presenza di almeno una coinfezione.

Si parla di *colite associata ad antibiotici* quando abbiamo i seguenti 3 criteri (AAC):

- diarrea ematica che insorge in corso o fino a 14 giorni dopo il termine della terapia antibiotica;
- positività per la tossina (A o B) di C.difficile;
- segni ecografici di colite.

L'identificazione di questa forma è importante per sospendere la somministrazione di antibiotici se ancora in corso.

– **Trattamento.** L'isolamento di C. difficile in un paziente pediatrico asintomatico non ha indicazione al trattamento antibiotico. La terapia deve essere avviata in pazienti con manifestazioni cliniche gravi quali il megacolon tossico, enterocolite necrotizzante oppure diarrea protratta in pazienti con fattori di rischio [Tabella 3].

Il trattamento di prima scelta attualmente è la Fidaxomicina. Altrettanto efficace, più semplice ed economica è la somministrazione di Vancomicina (formulazione endovenosa) per via orale. Il farmaco non viene assorbito dalla mucosa intestinale, svolgendo una attività "topica". In passato la prima linea di trattamento era il metronidazolo, attualmente oggetto di numerose resistenze, per cui non deve essere utilizzato come trattamento di prima scelta.

Virus

• **Norovirus.** L'infezione da Norovirus si manifesta soprattutto nei contesti comunitari, negli ospedali, nelle scuole. Si tratta di un virus altamente infettivo e che persiste a lungo nell'ambiente. La trasmissione può avvenire via oro-fecale o aerosolica, per contatto con superfici contaminate o attraverso il consumo di acque o cibi contaminati (frutti di mare crudi, insalate, erbe, spezie). Il periodo di incubazione è di 12-48 ore. Talvolta la gastroenterite da Norovirus si manifesta con diarrea emorragica, pur non essendo la caratteristica più frequente. Nella maggior parte dei casi si autolimita ed è sufficiente un'adeguata reintegrazione idrica per evitare la disidratazione. Tale infezione fornisce un'immunizzazione solo di alcuni mesi e non si dispone di una vaccinazione preventiva. L'unica arma a disposizione per prevenire il contagio è l'attuazione rigorosa di norme igieniche nella manipolazione e distribuzione di cibi e bevande [14].

• **Rotavirus.** Per molto tempo il Rotavirus ha giocato un ruolo predominante come causa di gastroenterite (emorragica e non) causando una media di 500.000 morti/anno, nonché il 29% di tutti i decessi per diarrea nei bambini di meno di 5 anni.

Dal 2006 è disponibile il vaccino e nel 2009 la World Health Organization ne raccomanda l'introduzione nel calendario vaccinale. Attualmente la maggior parte dei Paesi africani e americani (rispettivamente il 70 e 60%), meno gli europei (45%), hanno accolto questa indicazione [15].

L'introduzione di questo vaccino nel mondo ha permesso una riduzione di circa 36% della mortalità per gastroenterite [15]. Come abbiamo detto, la vaccinazione di massa ha determinato l'emergere di altri patogeni, in particolare il Norovirus.

In Italia il vaccino è stato introdotto nel piano vaccinale a partire dal 2017 e, sebbene non sia tra i vaccini obbligatori, è fortemente consigliato data l'importante morbilità, con frequente necessità di ricovero soprattutto nei bambini sotto i 5 anni.

Il trattamento in caso di gastroenterite da Rotavirus è la terapia di supporto con reintegrazione delle perdite idriche.

B. La diagnostica differenziale

La diagnosi differenziale di diarrea emorragica comprende, come abbiamo detto, quadri clinici differenti di origine non infettiva che presentano frequenza variabile nelle diverse fasce di età.

1. Invaginazione intestinale

Più frequente nei bambini sotto i 2 anni di età, nel 60-80% dei casi coinvolge la porzione ileo-cecale, determinando un'occlusione intestinale. Le manifestazioni cliniche classiche sono il vomito, inizialmente alimentare, poi biliare, dolore addominale prima di tipo colico e poi continuo, nelle fasi tardive emissione di feci muco-sanguinolente di consistenza gelatinosa tipo "gelatina di ribes". Talvolta è possibile il riscontro di una massa palpabile a livello addominale, utile nella diagnosi differenziale con diarree emorragiche di origine infettiva [16,17].

2. Food Protein Induced Allergic Proctocolitis (FPIAP)

La FPIAP (Food Protein Induced Allergic Proctocolitis) è un'allergia alimentare non IgE mediata. Si manifesta generalmente con sanguinamento rettale tra i lattanti sotto 1 anno con frequenza variabile dal 18 al 64% dei casi. Nei lattanti con ematochezia, perciò, diventa fondamentale effettuare diagnosi differenziale tra FPIAP ed enteriti infettive, in quanto la prevalenza delle due patologie nel primo anno di vita combacia [18].

3. Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI)

Le MICI rappresentano un gruppo di disordini infiammatori del tratto gastrointestinale con meccanismo patogenetico non ancora ben noto. L'insorgenza di tali patologie può avvenire in ogni età: l'incidenza maggiore si riscontra negli adolescenti e nei giovani adulti (15-30 anni); nel 5-10% dei casi però l'esordio avviene nell'infanzia. Tra i sintomi con cui si manifestano queste patologie ci sono diarrea, feci sanguinolente, addominalgia, tenesmo e rallentamento di crescita/ritardo puberale. Al momento dell'inquadramento diagnostico di una MICI è quindi importante eseguire una coprocultura per escludere un'eventuale enterite infettiva dato che i segni e i sintomi sono sovrapponibili [19].

Tabella 4. Diagnosi differenziale delle principali cause di enteriti emorragiche

Patologia	Caratteristiche che permettono la diagnosi differenziale.
Infezioni (virali o batteriche)	Singolo episodio di malattia, accompagnato spesso da febbre. Valutare possibili contatti con soggetti che presentano sintomi simili.
FPIES	Sintomi non temporalmente associati ad ingestione di cibo specifico. I sintomi sono cronici, presenza anche di vomito di grado lieve. I cibi più frequentemente implicati in tale patologia sono soia, grano e l'albume dell'uovo.
MICI	Rare negli infanti, più frequenti durante l'adolescenza. Non associati all'ingestione di cibi specifici.
Invaginazione intestinale	Frequente nei bambini sotto i 2 anni. Caratterizzata da vomito alimentare seguito da vomito biliare. Caratteristiche le feci muco-sanguinolente dette a "gelatina di ribes".

C. Inquadramento della diarrea emorragica

L'inquadramento iniziale [Figura 3] di un paziente con diarrea emorragica deve considerare dati anamnestici ed obiettivi che aiutino a indirizzare il sospetto clinico. In particolare, andranno considerati

- l'età del paziente;
- presenza di sintomi associati: febbre, vomito, dolore addominale, perdita di peso e le loro caratteristiche in termini di durata e/o andamento nel tempo;
- la frequenza della diarrea;
- l'eventuale correlazione con l'avvio di una terapia antibiotica;
- l'ingestione di un determinato alimento;
- il contatto con soggetti con sintomatologia analoga.

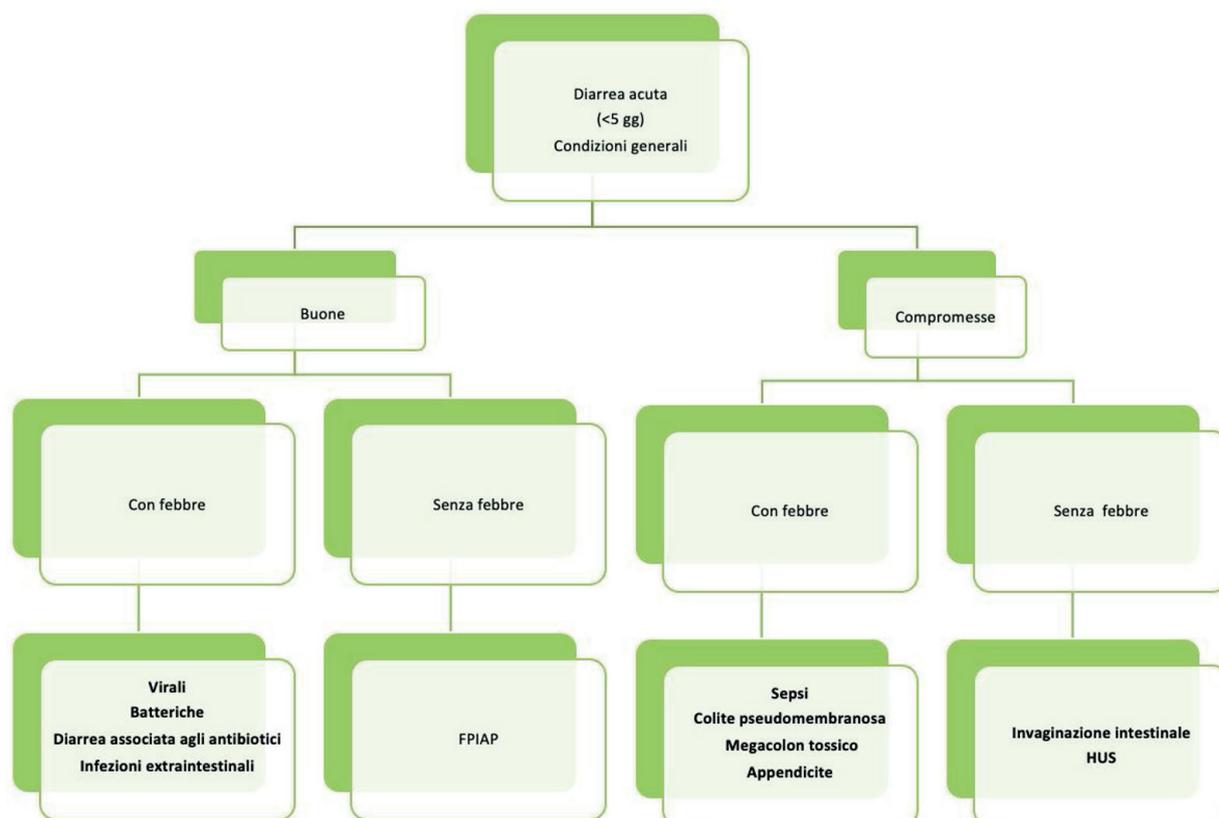


Figura 3. Algoritmo di valutazione di paziente con diarrea emorragica.

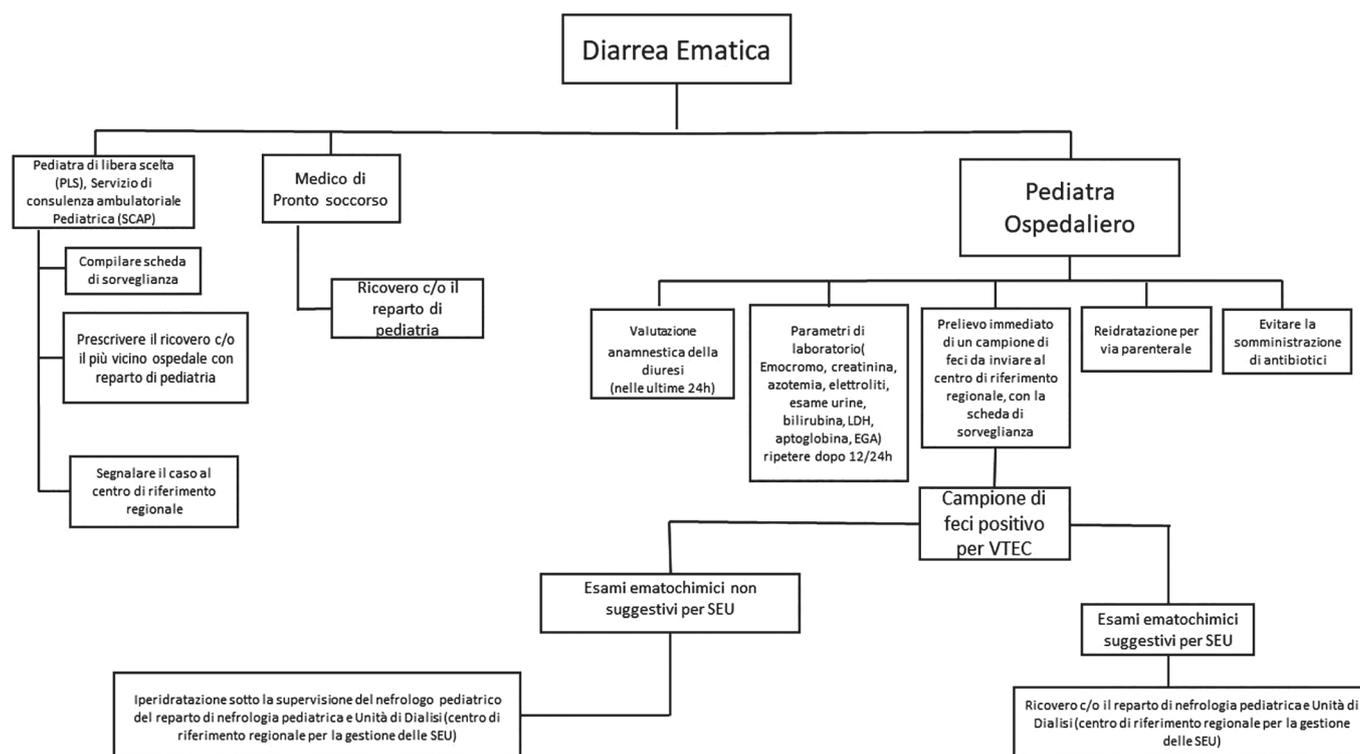


Figura 4. Flow chart per la gestione della diarrea ematica, protocollo della Regione Puglia, 2018 [20].

Indipendentemente dal sospetto clinico, è comunque indicato eseguire gli accertamenti laboratoristici per identificare quei casi di infezione a potenziale rischio evolutivo in SEU (STEC o altri ceppi produttori di Shiga tossina): tutti i pazienti con diarrea emorragica, indipendentemente dal sospetto clinico, devono essere gestiti come STEC+ fino a negatività microbiologica. Andrà quindi gestito il paziente come da **Tabella 2**. Lo scopo di questo approccio è identificare quanto prima i pazienti con STEC per evitare l'utilizzo di antibiotici che, si è visto, possono peggiorare l'outcome del paziente, ed evitare di non identificare precocemente pazienti a rischio di SEU.

Un esempio di protocollo condiviso per le diarreie emorragiche

In considerazione di pregressi focolai epidemici di SEU, il Dipartimento per la promozione della salute, del benessere sociale e dello sport per tutti della Regione Puglia, ha istituito un sistema regionale di sorveglianza delle gastroenteriti emorragiche in età pediatrica basato su una rete che vede coinvolti i pediatri di libera scelta, i pediatri del servizio di consulenza ambulatoriale pediatrica (SCAP), i medici di PS e i pediatri ospedalieri. Le prime due figure mediche rivestono un ruolo fondamentale nella fase di sorveglianza essendo il primo riferimento medico per la famiglia al momento della comparsa della sintomatologia. Il protocollo di sorveglianza prevede che, alla constatazione di un caso di diarrea ematica, essi dovranno compilare una scheda di sorveglianza, segnalare il caso agli organi preposti e inviare il bambino al ricovero presso il presidio ospedaliero più vicino. All'arrivo in ospedale il pediatra dovrà eseguire una raccolta anamnestica e valutazione della diuresi nelle ultime 24 ore, effettuare una reidratazione per via parenterale e avviare esami in urgenza, tra cui emocromo, indici di funzionalità renale (azotemia, creatininemia, Na, K, Ca, P), esame delle urine, indici di emolisi (LDH, bilirubina e aptoglobina) e controllo dell'equilibrio metabolico tramite emogasanalisi. Tali esami vanno ripetuti dopo 12-24 ore anche in caso di negatività. Inoltre, andranno raccolte le feci o prelevato un tampone rettale per la ricerca di STEC in PCR. In caso di esito *positivo per STEC* e esami ematochimici non suggestivi di SEU viene contattata l'UO di nefrologia e diali-

si pediatrica per concordare un'eventuale iper-idratazione parenterale al fine di prevenire l'insorgenza di SEU. Invece, in caso di *positività per STEC* ed esami ematochimici suggestivi di SEU sarà necessario disporre immediatamente il trasferimento del paziente presso la UO di nefrologia e dialisi pediatrica [20]. L'importanza di identificare precocemente questi pazienti ha portato alla stesura del protocollo di sorveglianza regionale in Puglia e in Lombardia che vede coinvolte diverse figure mediche al fine di permettere una diagnosi mirata dell'infezione da STEC e la prevenzione o la rapida gestione della SEU [Figura 4].

Trattamento

Il trattamento delle enteriti emorragiche è generalmente di supporto con idratazione (orale o endovenosa). Il trattamento antibiotico è ammissibile solo in caso di generalizzazione dell'infezione (sepsi o disseminazione) o in pazienti con fattori di rischio [Tabella 1]; deve essere evitato in tutti gli altri pazienti per il rischio di cronicizzazione dell'infezione con passaggio a stato di portatore del paziente. In alcuni casi (STEC) l'antibiotico può peggiorare l'outcome clinico. Il trattamento antibiotico empirico è indicato in caso di [12]:

- età inferiore a 3 mesi;
- pazienti immunocompetenti con febbre documentata da personale sanitario con dolore addominale, diarrea ematica, frequenti scarse feci sanguinolente, febbre, crampi addominali, tenesmo, quadro che può far sospettare infezione da Shigella;
- paziente che ha fatto recentemente un viaggio internazionale e con $\geq 38,5$ °C e/o segni di sepsi.

Nel caso il paziente rientri in una di queste categorie le molecole da utilizzare sono:

- lattanti di età < 3 mesi o pazienti con coinvolgimento neurologico: cefalosporina di III generazione;
- Azitromicina.

Conclusioni

Le enteriti emorragiche sono una condizione di frequente riscontro nei soggetti di età pediatrica, con eziologia differente

in base all'età del paziente: una grande percentuale dei casi è su base infettiva. Si tratta spesso di condizioni benigne e autolimitanti, in cui è sufficiente avviare una terapia di supporto mirata a prevenire o a trattare lo stato di disidratazione, evitando l'uso improprio di terapie antibiotiche: generalmente l'uso di antibiotici non è necessario non avendo un effetto significativo sulla durata dei sintomi o nella prevenzione di eventuali complicanze.

In alcuni casi l'uso di antibiotici dà risultati non desiderati: nella salmonellosi, per esempio, può prolungare l'escrezione del batterio nelle feci senza migliorare l'outcome [21]; nella diarrea da STEC può peggiorare l'andamento clinico.

Ulteriore e fondamentale motivo per cui l'approccio terapeutico della diarrea non deve prevedere abitualmente l'uso di antibiotici è la sempre più ingente problematica dell'antibiotico resistenza, di fronte alla quale solo il loro uso razionale e oculato può influire positivamente, riservandoli esclusivamente ai casi in cui si presentino manifestazioni cliniche gravi, in cui la loro efficacia sia comprovata dai dati di letteratura e utilizzando molecole scelte sulla base di risultati dell'antibiogramma. ■

Messaggi chiave

- Le enteriti emorragiche in età pediatrica sono nella maggior parte dei casi a eziologia infettiva.

- La frequenza di infezioni batteriche è maggiore che nelle diarree non ematiche.
- Nella maggior parte dei casi sono condizioni benigne e autolimitanti, in cui è sufficiente una terapia di supporto (reintegrazione idroelettrolitica).
- Riservare l'uso degli antibiotici a condizioni gravi o pazienti con fattori di rischio, in cui la loro efficacia sia comprovata dai dati di letteratura e confermata dai dati dell'antibiogramma.
- La rapida individuazione dell'agente eziologico permette di escludere le principali condizioni che possono mettere a rischio la sopravvivenza del paziente (STEC).
- Risulta fondamentale la conoscenza e la diffusione di protocolli riconosciuti ed approvati a livello regionale o nazionale da mettere in atto in situazioni che potrebbero rappresentare una vera emergenza clinica.

La bibliografia di questo articolo è consultabile online.

desiree.caselli@policlinico.ba.it

blister

Salute mentale nei bambini e negli adolescenti: i dati secondari da studi longitudinali in periodo pandemico

Stanno arrivando le prime revisioni della letteratura sulle conseguenze della pandemia. Questa letteratura secondaria ha perlopiù raccolto dati di studi longitudinali, più precisi rispetto agli studi trasversali, per permetterci così di comprendere in modo più realistico gli effetti delle modificazioni ambientali sulla salute mentale in età pediatrica.

Una revisione sistematica ha raccolto i dati di studi trasversali e di coorte di popolazioni pediatriche europee allo scopo di esaminare le variazioni di prevalenza di ansietà prima e durante la pandemia. Sono stati inclusi 18 studi che hanno considerato oltre 750.000 bambini in pre-pandemia e altrettanti in epoca pandemica. I risultati hanno rilevato un aumento di ansia generalizzata (differenza media standardizzata 0,34) con un aumento più spiccato nei maschi di 11-15 anni. Le stime degli effetti risultavano più elevate se le norme legislative restrittive erano più rigorose e in occasione della chiusura delle scuole [1].

Un'altra revisione sistematica della letteratura ha raccolto i dati di 53 studi di coorte longitudinali provenienti da 12 Paesi (40.807 tra bambini e adolescenti valutati pre-covid e 33.682 durante la pandemia) con lo scopo di valutare i cambiamenti nei sintomi di depressione e ansia prima e durante la pandemia. I sintomi della depressione sono aumentati in occasione della pandemia (dimensione dell'effetto: SMC 0,26), molto più tra le femmine (SMC 0,32), nei Paesi a reddito medio-alto (SMC 0,25) e soprattutto in Europa (SMC 0,35). Anche l'ansia ha presentato un aumento di frequenza, anche se minore rispetto alla depressione (SMC 0,10) [2].

L'insorgenza tipica dell'autolesionismo negli adolescenti è tra i 12 e 14 anni ed è più elevata nelle ragazze e negli individui con esperienza di trauma; la prevalenza è stimata tra il 10% e il 25% ed è una delle principali cause di morte nell'adolescenza. Uno studio retrospettivo di coorte internazionale (25 Paesi, 8.174 casi) ha confrontato gli accessi per autolesionismo in PS a un anno dall'inizio della pandemia con i corrispettivi primi mesi di pandemia e pre-pandemia. Come previsto, rispetto al periodo pre-pandemico, il tasso di presentazioni al PS si è ridotto del 22% a inizio pandemia mentre a distanza di un anno è risultato essere raddoppiato (IRR 1,93) e complessivamente superiore del 50% rispetto alla pre-pandemia, dato sostanzialmente confermato da un'analisi di sensitività [3].

Isolamento sociale, aumento del tempo davanti agli schermi, chiusure scolastiche, annullamento delle attività extrascolastiche, diminuzione dell'attività fisica, mancanza di accesso a forme di sostegno per la salute mentale, modificazioni nell'ambiente familiare (psicopatologia del genitore, violenza domestica, perdita di lavoro, consumo di alcol) sono i fattori ambientali che più possono aver contribuito a questo drammatico peggioramento nelle condizioni di salute di bambini e adolescenti.

1. Ludwig-Walz H, Dannheim I, Pfadenhauer LM, et al. Anxiety increased among children and adolescents during pandemic-related school closures in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2023 Jun 21;17(1):74.
2. Madigan S, Racine N, Vaillancourt T, et al. Changes in Depression and Anxiety Among Children and Adolescents From Before to During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2023 Jun 1;177(6):567-581.
3. Wong BH, Cross S, Zavaleta-Ramírez P, et al. Self-Harm in Children and Adolescents Who Presented at Emergency Units During the COVID-19 Pandemic: An International Retrospective Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023 Sep;62(9):998-1009.

Bibliografia

1. Stampfer L, Deutschmann A, Dür E et al. Causes of hematochezia and hemorrhagic antibiotic-associated colitis in children and adolescents. *Medicine*, 2017;96:e7793. doi: 10.1097/MD.0000000000007793. PMID: 28816966; PMCID: PMC5571703.
2. Böhler M, Fitzpatrick E, Hurley K et al, Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection TEam (APPETITE), Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Hematochezia in children with acute diarrhea seeking emergency department care - a prospective cohort study. *Acad Emerg Med* 2022;29:429-41. doi: 10.1111/acem.14434. Epub 2022 Feb 8. PMID: 34962688
3. Mason J, Iturriza-Gomara M, O'Brien SJ et al. Campylobacter infection in children in Malawi is common and is frequently associated with enteric virus co-infections. *PLoS One*. 2013;8(3):e59663. doi: 10.1371/journal.pone.0059663. Epub 2013 Mar 26.
4. The European Union Summary Report on Antimicrobial-Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019. *EFSAJournal* 2021;19:6490, 179 pp
5. Wi D, Choi SH. Antibiotic Prescribing Practices and Clinical Outcomes of Pediatric Patients with Campylobacter Enterocolitis. *Children* 2022;10:40. doi: 10.3390/children10010040. PMID: 36670591; PMCID: PMC9856514.
6. Informazioni generali Salmonella. Istituto superiore di sanità (ISS) - EpiCentro, <https://www.epicentro.iss.it/salmonella/>
7. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS et al, Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection Team (APPETITE); Nettel-Aguirre A, Chuck A, Lee B et al. Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:1251-8. doi: 10.1093/cid/ciw099. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26917812; PMCID: PMC4845788.
8. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1539-48. doi: 10.1056/NEJMra1403772. PMID: 25875259.
9. Lees EA, Miyajima F, Pirmohamed M, Carrol ED. The role of Clostridium difficile in the paediatric and neonatal gut - a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1047-57. doi: 10.1007/s10096-016-2639-3. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27107991; PMCID: PMC4902830.
10. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis. *Am.J.Dis.Child* 1935;49:390-402
11. Zollner-Schwetz I, Krause R. Therapy of acute gastroenteritis: role of antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:744-9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.002. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25769427.
12. Shane, AL, Mody RK, Crump JA et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin. Infect. Dis* 2017; 65:1963-73
13. Di Bartolo I, Monini M. Informazioni generali Norovirus. Istituto superiore di sanità (ISS) - EpiCentro 2019, <https://www.epicentro.iss.it/norovirus/>
14. Ballard SB, Requena D, Mayta H et al. Enteropathogen Changes After Rotavirus Vaccine Scale-up. *Pediatrics* 2022;149:e2020049884. doi: 10.1542/peds.2020-049884. PMID: 34918158; PMCID: PMC9647525.
15. Jiang J, Jiang B, Parashar U et al. Childhood intussusception: a literature review. *PLoS One* 2013;8:e68482. doi: 10.1371/journal.pone.0068482. PMID: 23894308; PMCID: PMC3718796.
16. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Associations of Intussusception With Adenovirus, Rotavirus, and Other Pathogens: A Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:1127-30. doi: 10.1097/INF.0000000000002860. PMID: 33060518; PMCID: PMC8075157.
17. Zubeldia-Varela E, Barker-Tejeda TC, Blanco-Pérez F et al. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Protein-Induced Allergic Disorders. *Clinical Perspectives and Analytical Approaches*. *Foods* 2021;10:2662. doi: 10.3390/foods10112662. PMID: 34828942; PMCID: PMC8623505.
18. Higuchi L.M, Bousvaros A., Heyman M et al. Clinical presentation and diagnosis of inflammatory bowel disease in children. 2023 UpToDate, Inc. 2022 Feb
19. Loconsole D, Giordano M, Laforgia N et al. Bloody Diarrhea Apulia Working Group. Case-management protocol for bloody diarrhea as a model to reduce the clinical impact of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections. Experience from Southern Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:539-47. doi: 10.1007/s10096-019-03755-0. Epub 2019 Nov 27. Erratum in: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Dec 19; PMID: 31776873; PMCID: PMC7040055.
20. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD001167. doi: 10.1002/14651858.CD001167.pub2. PMID: 23152205; PMCID: PMC6532567.