

BOLLETTINO



SIGENP

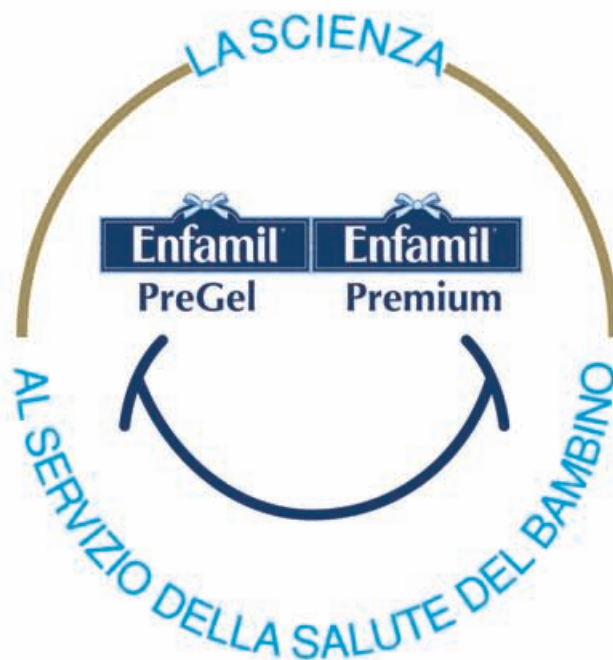
**Società Italiana di Gastroenterologia
Epatologia e Nutrizione Pediatrica**



**XIV Congresso Nazionale SIGENP
ROMA 18-20 ottobre 2007**

Volume XV – n. 2 Agosto 2007
<http://www.sigenp.org>





Enfamil *PreGel Lipil* 1 & 2

Nel RGE e nel rigurgito abituale del lattante



Enfamil *Premium* 2

Latte di proseguimento

*i latti Enfamil con Lipil**



Lipil* DHA e ARA in quantità e proporzioni simili a quelle del latte materno, per lo sviluppo del sistema visivo e del cervello

Il latte materno è l'alimento ideale per il lattante

SOMMARIO

Il punto su...

La biologia del colangiocita

Mancino MG, Alvaro D.

Disordini gastrointestinali nel bambino
con deficit neuromotorio

Paganelli M, Borrelli O.

2

Cose dell'altro mondo

a cura di Mauro Cinquetti

Nutrizione enterale in età pediatrica:

indicazioni e problematiche gestionali

Marseglia A, Lorusso C, Marinari A, Bruno P,

Cantucci A, Melino R, Mastrangelo L,

Campanozzi A, Pettoello-Mantovani M.

9

Approfondimenti dall'Italia e dall'Estero

a cura di Antonietta Giannattasio,

Francesco Cirillo

13

Zoom-Endoscopy

a cura di Claudio Romano

Ingestione di sostanze caustiche

in età pediatrica: è sempre

indicata l'endoscopia?

Betalli P.

18

Segnaliamo...

a cura di Antonietta Giannattasio

Date da ricordare

News dalla letteratura

20

Flow-chart

a cura di Francesco Cirillo, Emanuele Nicastrò

Gestione della calcolosi della colecisti

in età pediatrica

Della Corte C.

23

Socio sostenitore

Mead Johnson Nutritional

LA BIOLOGIA DEL COLANGIOCITA

Maria Grazia Mancino¹, Domenico Alvaro^{1,2}

¹Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica, Università "La Sapienza", Roma; ²Università "La Sapienza", Polo Pontino, Latina

SOMMARIO

Negli ultimi venti anni l'albero biliare intraepatico è stato oggetto di numerose ricerche che hanno messo in luce le straordinarie proprietà biologiche dei colangiociti che riguardano non solo la formazione della bile ma anche processi più complessi che condizionano l'omeostasi dell'intero fegato come la risposta riparativa in corso di danno epatico, la fibrogenesi, l'angiogenesi e la regolazione del flusso sanguigno. La proliferazione è una proprietà tipica dei colangiociti volta a mantenere l'integrità dell'albero biliare e rappresenta un meccanismo chiave di risposta al danno (avvenendo pressoché in tutte le condizioni di danno epatico), condizionandone l'evoluzione. È ormai noto infatti che i colangiociti proliferanti acquisiscono il fenotipo di cellule neuroendocrine cominciando a secernere un insieme di sostanze (citochine, fattori di crescita, ormoni, neuropeptidi) mediante le quali essi interagiscono con le altre cellule epatiche costituendo una vera e propria centralina neuroendocrina all'interno del fegato, capace di condizionare la progressione delle malattie epatiche. Per tale motivo l'elucidazione dei processi biologici dei colangiociti potrebbe essere molto utile per mettere a punto nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie epatiche croniche.

CENNI DI ANATOMIA DELL'ALBERO BILIARE

L'albero biliare è costituito da un complesso insieme di dotti interconnessi

rivestiti da cellule epiteliali chiamate colangiociti. La parte più prossimale dell'albero biliare intraepatico è rappresentata dai canali di Hering, che costituiscono il tramite tra i canalicoli biliari, e quindi gli epatociti, e l'albero biliare. I canali di Hering sono rivestiti sia da epatociti che da colangiociti e contengono anche cellule progenitrici staminali da cui originano sia colangiociti che epatociti. I canali di Hering si continuano nei duttuli biliari, completamente rivestiti da colangiociti, che hanno localizzazione sia intralobulare che intraportale. I duttuli biliari convergono poi, a livello degli spazi portali, nei dotti biliari interlobulari che rappresentano i principali bersagli di danno in molte colangiopatie. L'albero biliare intraepatico è nutrito dal plesso peribiliare che origina dall'arteria epatica e si riversa nei sinusoidi epatici. Ogni sostanza contenuta nella bile viene assorbita dai colangiociti e trasportata verso gli epatociti grazie al plesso peribiliare, che costituisce così la base anatomica del cross-talk tra colangiociti ed epatociti. L'albero biliare è innervato dal sistema nervoso simpatico, che origina dal ganglio celiaco, e dal parasimpatico, che origina dal nervo vago.

RUOLO DEI COLANGIOCITI NELLA FORMAZIONE DELLA BILE

Fino agli inizi degli anni '90 all'albero biliare era attribuita soltanto funzione di trasporto della bile nel duodeno; oggi invece, grazie a diversi studi sperimentali effettuati sui colangiociti, è stato dimostrato che essi giocano un ruolo fondamentale nella regolazione

della composizione finale della bile attraverso meccanismi di secrezione di alcune sostanze (acqua, bicarbonati, proteine, IgA) ed il riassorbimento di altre (acqua, glucosio, glutazione, sali biliari non coniugati). Alla luce di tali scoperte possiamo distinguere nella bile una quota canalicolare e una duttulare, responsabili rispettivamente del 70 e 30% della secrezione biliare totale che nell'uomo adulto (del peso di 70 kg) ammonta a circa 700 ml in condizioni fisiologiche. Per assolvere alle funzioni di assorbimento e secrezione l'epitelio biliare esprime sulla membrana plasmatica una serie di proteine canale, proteine scambiatrici e trasportatori.

LA PROLIFERAZIONE DEI COLANGIOCITI COME MECCANISMO CHIAVE DELL'OMEOSTASI EPATICA

La proliferazione è una proprietà tipica dei colangiociti, fondamentale come meccanismo di riparazione del danno e critica per il mantenimento dell'integrità dell'albero biliare. Essa si verifica in molte, se non in tutte, le condizioni di danno epatico, essendo sicuramente legata all'infiammazione e, secondo il pensiero emergente, in corso di danno epatico potrebbe influenzare l'anatomia e la fisiopatologia dell'intero fegato. I colangiociti del fegato adulto sono cellule ferme nella fase G0 del ciclo cellulare grazie all'espressione costitutiva di alcuni inibitori delle chinasi dipendenti dalle cicline come p27, bcl2, bcl-x e Mcl-1. Recentemente, inoltre, è stato attribuito al ciglio primario, una struttura espressa al polo



in vivo è ormai noto che varie "cascate segnale" sono coinvolte nella proliferazione dei colangiociti. È stato dimostrato, ad esempio, che i livelli di cAMP aumentano nei colangiociti proliferanti dopo legatura del dotto biliare principale (BDL), un modello sperimentale di "iperplasia" dei colangiociti. In aggiunta, molte sostanze stimolanti la proliferazione dei colangiociti (acetilcolina, forskolina, dobutamina etc.) aumentano i livelli intracellulari di cAMP, mentre sostanze che bloccano la proliferazione dei colangiociti (gastrina, serotonina, tetracoloro di carbonio) riducono i livelli intracellulari di cAMP. Recentemente è stato anche evidenziato che l'IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile) stimola la proliferazione dei colangiociti attraverso l'attivazione della cascata cAMP/PKA/Src/ERK1/2. Anche la cascata del fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K)/AKT è risultata fondamentale nel promuovere la proliferazione dei colangiociti come dimostrato sperimentalmente dopo ostruzione biliare o somministrazione di NGF, IGF-1 ed alcuni sali biliari. Infine anche i livelli di calcio intracellulare e le rispettive "cascate segnale" sono risultati fondamentali nel modulare l'azione di diverse sostanze sulla proliferazione dei

colangiociti.

REGOLAZIONE DELLA PROLIFERAZIONE DEI COLANGIOCITI AD OPERA DI ORMONI E NEUROPEPTIDI

Il ruolo chiave di fattori umorali nella regolazione della proliferazione dei colangiociti è stato inizialmente suggerito da Polimero che per primo dimostrò che nel modello di legatura selettiva dei dotti biliari la proliferazione dei colangiociti avveniva anche nei lobi non legati. Da allora numerosi studi hanno individuato svariate sostanze coinvolte nella regolazione della proliferazione dei colangiociti. Di seguito verrà discusso il meccanismo d'azione solo di alcuni dei numerosi agenti modulanti la proliferazione dei colangiociti mostrati nelle Figure 1 e 2.

ESTROGENI/IGF-1

Recentemente è stato dimostrato che gli estrogeni svolgono un ruolo importante nel favorire la proliferazione dei colangiociti attivando sia una via diretta (genomica) che indiretta (non genomica) con attivazione delle vie intracellulari (Ras/Raf/Erk) che sono tipiche

dei fattori di crescita. La cirrosi biliare primitiva (CBP) è la più frequente delle colangiopatie duttopeniche acquisite ed attualmente è considerata una malattia a dimorfismo sessuale colpendo specificatamente le donne ed insorgendo prevalentemente nel periodo peri-post menopausale. Nell'ultima decade è emerso che la terapia sostitutiva estrogenica esercita effetti favorevoli sulla progressione della malattia. La malattia policistica epatica in corso di ADPKD, al contrario, è fortemente influenzata nella sua insorgenza e progressione dallo stimolo estrogenico. Gli estrogeni potrebbero quindi agire sulla proliferazione dei colangiociti potenziando l'effetto dei fattori di crescita. Tra i vari fattori di crescita l'IGF-1 è sicuramente il più interessante sia perché il fegato ne è la principale sede di produzione, sia perché una serie di studi condotti su cellule che esprimono recettori degli estrogeni hanno dimostrato l'effetto di potenziamento tra estrogeni ed IGF-1 sulla modulazione di proliferazione, apoptosi cellulare e differenziazione tissutale. In aggiunta l'IGF-1 è stato recentemente molto studiato nella patologia neoplastica e i suoi livelli sierici sono strettamente correlati con la rapidità di crescita di vari tumori (come quello della mammella e del pancreas) e ad un aumenta-

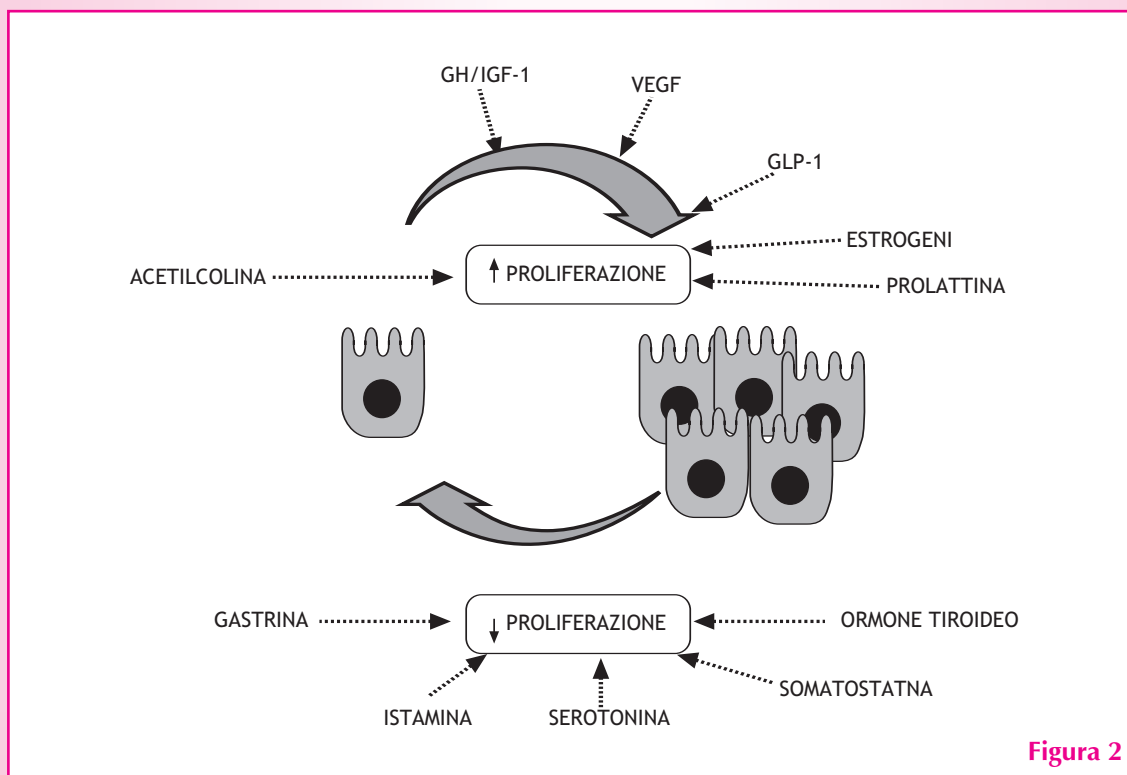


Figura 2

to rischio di cancro della mammella, della prostata, del colon-retto, del pancreas e del polmone. L'IGF-1 agisce tramite specifici recettori (IGF1-R) e i suoi effetti sono mediati da proteine di legame (IGFBP) che possono agire indipendentemente dal legame con IGF-1. Sebbene non completamente chiarito, l'IGF-1 prodotto dal fegato agirebbe con meccanismo endocrino perché le IGFBP ne ostacolano la degradazione una volta secreto nel plasma. In varie cellule è stata dimostrata un'azione sinergica tra estrogeni e IGF-1 e, sebbene nel gene per IGF-1 non sia stato mai trovato nessun consenso responsivo agli estrogeni, è noto che gli estrogeni promuovono una induzione dose- e tempo-dipendente della risposta cellulare all'IGF-1, dato questo dimostrato sia in organi sessuali (ovaio, utero) che non (osteoblasti). Inoltre nelle cellule neoplastiche che esprimono sia recettori per IGF-1 che per gli estrogeni il legame di tali recettori induce attivazione contemporanea dei due recettori, ad ulteriore sostegno del sinergismo tra estrogeni e IGF-1. Di recente è emerso che gli estrogeni e l'IGF-1 svolgono un ruolo cruciale nel modulare anche la proliferazione dei colangiociti normali. Estrogeni ed IGF-1, infatti, stimolano marcatamente la proliferazione dei colangiociti, ne inibiscono l'apoptosi ed esercitano effetti additivi e inibitori selettivi sia dei recettori per gli estrogeni (IC1182, 780) che del recettore per l'IGF-1 (AB1), inibiscono marcatamente la proliferazione dei colangiociti e ne attivano l'apoptosi. Inoltre gli estrogeni inducono la capacità dei colangiociti di produrre IGF-1, di overesprimere IGF1-R mentre reprimono l'espressione di IGFBPs. Dato interessante emerso è che, nelle cellule attivate dagli estrogeni, vi è una co-localizzazione del recettore alfa per estrogeni e dell'IGF1-R capaci di attivare l'altro recettore individualmente tramite fosforilazione. Il ruolo degli estrogeni e dell'IGF-1 è stato successivamente indagato in due condizioni patologiche benigne riguardanti i colangiociti. La prima è rappresentata dalla cirrosi biliare primitiva, studiata sia in ratti con BDL che su biopsie epatiche di pazienti affetti da CBP. I colangiociti isolati dal ratto BDL mostrano un forte aumento dell'espressione sia di ER (soprattutto ER- β) che di IGF-1 e IGF1-R. Inoltre, la proliferazione indotta durante BDL è fortemente determinata dallo stimolo estrogenico, dato

che essa regredisce marcatamente nei ratti BDL trattati con antagonisti dei recettori per gli estrogeni (tamoxifene ed ICI) o sottoposti ad ovariectomia. Gli estrogeni e l'IGF-1 sosterrebbero dunque la proliferazione compensatoria dei colangiociti, proteggendo dall'apoptosi in corso di BDL tramite attivazione di Src/Shc/ERK1/2. Poiché tale cascata è attivata da diversi fattori di crescita, gli estrogeni potrebbero potenziare il ruolo di questi fattori attivando lo stesso meccanismo di trasduzione intracellulare. È stato dimostrato come il 17 β -estradiolo agisca anche attivando IGF1-R e la via del segnale di ERK. Gli estrogeni sembrano agire in diversi punti critici della via del segnale dell'IGF-1 e possono regolare anche l'espressione di IGF1-R, delle proteine leganti IGF-1 (IGFBP), e di proteine cruciali per il signaling come IRS-1, il principale substrato della tirosinchinasi di IGF-R. Inoltre, ER- α e IGF1-R, ognuno attivato dal proprio specifico agonista, coprecipitano e il loro stato di attivazione è potenziato dalla loro dimerizzazione. In biopsie epatiche di pazienti affetti da CBP in vari stadi di malattia, in aggiunta, ER- β è risultato ugualmente espresso nei differenti stadi di malattia, mentre l'espressione di ER- α diminuisce significativamente negli stadi avanzati di malattia rispetto a quelli iniziali e correla positivamente con indici di proliferazione (PCNA) e negativamente con markers di apoptosi (Fas, Tunel). La seconda condizione patologica riguardante le cellule dell'epitelio biliare in cui è stato dimostrato un ruolo degli estrogeni è rappresentata dal fegato policistico in corso di ADPKD. Studi immunostochimici effettuati su frammenti di cisti epatiche (notoriamente rivestite da colangiociti) di pazienti affetti da ADPKD hanno mostrato positività sia per i recettori per gli estrogeni che per l'IGF-1. In aggiunta, studi condotti in vitro su una linea di cellule (LCDE) derivanti da epitelio delle cisti di pazienti affetti da ADPKD hanno evidenziato un ruolo chiave degli estrogeni e dell'IGF-1 nel favorire la proliferazione delle cellule LCDE.

ORMONE TIROIDEO

Nel ratto BDL è stato recentemente dimostrato che l'ormone tiroideo (T3) inibisce la proliferazione dei colangiociti (che esprimono recettori per l'or-

mone tiroideo) sia in vivo che in vitro, diminuendo la fosforilazione di Src/ERK1/2. Questi dati potrebbero rivelarsi utili in malattie come l'ADPKD e il colangiocarcinoma in cui vi è un eccesso di proliferazione dei colangiociti.

GASTRINA E SOMATOSTATINA

La gastrina e la somatostatina esplicano un effetto antiproliferativo sui colangiociti di ratto BDL e su linee cellulari di colangiocarcinoma esperimenti i relativi recettori, agendo la prima tramite la via IP3/Ca²⁺-PKC e la seconda diminuendo i livelli intracellulari di cAMP.

I COLANGIOCITI PROLIFERANTI SECERNONO SOSTANZE CHE MODULANO LE FUNZIONI DELLE ALTRE CELLULE EPATICHE

Come mostrato in Figura 1, i colangiociti proliferanti che prendono parte alla reazione duttare, secernono svariate sostanze tra cui fattori di crescita, citochine, ormoni e neuropeptidi che mediano il cross-talk con le altre cellule coinvolte nel meccanismo di riparazione al danno. Questa ipotesi è supportata dal fatto che la proliferazione dei colangiociti, che avviene sia in corso di malattie colestatiche croniche che in modelli sperimentali, si accompagna sempre a marcati cambiamenti sia delle cellule mesenchimali circostanti che della matrice extracellulare. Nelle malattie delle vie biliari come la PBC, la colestasi cronica crea un microambiente infiammatorio che innesca il processo fibrogenetico, e, attraverso la proliferazione delle HPC e dei colangiociti (che mostrano un vantaggio selettivo sugli epatociti), contribuisce al sovvertimento della normale architettura del fegato portando alla cirrosi. La reazione duttare è stata infatti considerata il "pace-maker" della fibrosi portale, e diversi studi mostrano che i colangiociti costituiscono la maggior fonte dei fattori di crescita del connettivo. In aggiunta molti fattori secreti dai colangiociti proliferanti (Figura 1) modulano l'attivazione, la proliferazione e la migrazione delle cellule stellate epatiche sostenendo la deposizione di matrice extracellulare tramite l'attivazione di cascate intracellulari di sopravvivenza delle HSC. È



stato recentemente dimostrato che la serotonina secreta dai colangiociti proliferanti gioca un ruolo chiave nel cross-talk con le HSC bloccando la proliferazione dei colangiociti con meccanismo autocrino e attivando la proliferazione delle HSC. Un'acquisizione recente e molto interessante è che i colangiociti proliferanti esprimono e secernono sostanze attive sull'epitelio vascolare, capaci di influenzare il rimodellamento del letto vascolare dell'epitelio biliare, sostenendo l'aumentata richiesta nutrizionale delle cellule biliari proliferanti. In corso di BDL, infatti, la proliferazione adattativa del plesso peribiliare segue la proliferazione dei dotti biliari che mostrano aumentata espressione e secrezione di VEGF il quale sosterebbe quindi sia la proliferazione dei colangiociti, mediante meccanismo autocrino, sia la proliferazione del plesso peribiliare, mediante meccanismo paracrino. In aggiunta al VEGF i colangiociti secernono anche l'endotelina, un'altra sostanza attiva sui vasi, che sembrerebbe implicata nello sviluppo della sindrome epatopolmonare dopo BDL. Infine anche sostanze secrete dagli epatociti (ad esempio le purine o l'IGF-1) nella bile, che hanno come bersaglio il polo apicale dei colangiociti, o agenti rilasciati dai colangiociti nel plesso peribiliare (IGF-1, NGF, VEGF), che raggiungono i sinusoidi, sarebbero alla base dell'interazione tra epatociti e colangiociti. Il VEGF è stato infatti recentemente dimostrato un fattore chiave nella protezione degli epatociti durante danno sperimentale. Infine, dato molto interessante è che la co-coltura di epatociti e colangiociti migliora notevolmente la sopravvivenza degli epatociti impiegati nel fegato bioartificiale, e questa scoperta rafforza ulteriormente il ruolo chiave dei colangiociti per la sopravvivenza dell'intero fegato.

CONCLUSIONI/MESSAGGIO CHIAVE

I colangiociti proliferanti acquisiscono il fenotipo di cellule neuroendocrine e sono modulati da una serie di sostanze sia mediante meccanismo autocrino che paracrino. L'entità della reazione dutturale è linearmente correlata sia con l'attivazione delle cellule staminali residenti nel fegato (sostenendo dunque la rigenerazione epatica in corso

di danno) sia con la fibrosi, l'infiammazione e la neoangiogenesi, suggerendo che i colangiociti proliferanti fungano da vera e propria "centralina neuroendocrina" capace di influenzare l'omeostasi dell'intero fegato. Per tale motivo la manipolazione di tale compartimento neuroendocrino potrebbe influenzare l'evoluzione delle malattie epatiche croniche.

BIBLIOGRAFIA

- Lazaridis KN, Strazzabosco M, LaRusso NF. The cholangiopathies: disorders of biliary epithelia. *Gastroenterology* 2004; 127:1565-77.
- Clouston AD, Powell EE, Walsh MJ, Richardson MM, Demetris AJ, Jonsson JR. Fibrosis correlates with a ductular reaction in hepatitis C: roles of impaired replication, progenitor cells and steatosis. *Hepatology* 2005;41:809-18.
- Dranoff JA, Masyuk AI, Kruglov EA, LaRusso NF, Nathanson MH. Polarized expression and function of P2Y ATP receptors in rat bile duct epithelia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G1059-67.
- Gaudio E, Onori P, Franchitto A, Sfera R, Vetuschi A, Morini S, Alpini G, Alvaro D. Vascularization of the intrahepatic biliary tree and its role in the regulation of cholangiocyte growth. In: Alpini G, Alvaro D, Marzioni M, LeSage G, LaRusso N., eds. *The Pathophysiology of Biliary Epithelia*. Landes Bioscience, Georgetown, TX. 2004:41-5.
- Gaudio E, Onori P, Pannarale L, Alvaro D. Hepatic microcirculation and peribiliary plexus in experimental biliary cirrhosis: a morphological study. *Gastroenterology* 1996;111:1118-24.
- Roskams T, Van den Oord JJ, De Vos R, Desmet VJ. Neuro-endocrine features of reactive bile ductules in cholestatic liver disease. *Am J Pathol* 1990;137:1019-25.
- Masyuk AI, Splinter PL, Masyuk TV, Stroope AJ, LaRusso NF. Cholangiocyte cilia act as sensory organelles affecting the intracellular signaling pathways. *FASEB J* 2005; 19:A148.
- Desmet V, Roskams T, Van Eyken P. Ductular reaction in the liver. *Path Res Pract* 1995;191:513-24.
- Popper H, Kent G, Stein R. Ductular reaction in the liver in hepatic injury. *J Mt Sinai Hosp* 1957;24:551-6.
- Roskams TA, Theise ND, Balabaud C, Bhagat G, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, Brunt EM, Crawford JM, Crosby HA, Desmet V, Finegold MJ, Geller SA, Gouw AS, Hytioglou P, Knisely AS, Kojiro M, Lefkowitz JH, Nakanuma Y, Olynyk JK, Park YN, Portmann B, Saxena R, Scheuer PJ, Strain AJ, Thung SN, Wanless IR, West AB. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology* 2004;39:1739-45.
- Hering E. Ueber den Bau der Wirbelthierleber. *Arch Mikrosk Anat* 1867;3:88-114.
- Demetris AJ. Participation of cytokines and

growth factors in biliary cell proliferation and mitotic-inhibition during ductular reaction. *The Pathophysiology of Biliary Epithelia*. In: Alpini G, Alvaro D, Marzioni M, LeSage G, LaRusso N., eds. Landes Bioscience, Georgetown, TX, 2004:167-182.

- Okaro AC, Deery AR, Hutchins RR, Davidson BR. The expression of antiapoptotic proteins Bcl-2, Bcl-X(L), and Mcl-1 in benign, dysplastic, and malignant biliary epithelium. *J Clin Pathol* 2001;54:927-32.
- Tan J, Hytioglou P, Wieczorek R, Park YN, Thung SN, Arias B, Theise ND. Immunohistochemical evidence for hepatic progenitor cells in liver diseases. *Liver* 2002; 22:365-73.
- Alvaro D, Invernizzi P, Onori P, Franchitto A, De Santis A, Crosignani A, Sfera R, Ginanni-Corradini S, Mancino MG, Maggioni M, Attili AF, Podda M, Gaudio E. Estrogen receptors in cholangiocytes and the progression of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2004;41:905-12.
- Francis H, Glaser S, Ueno Y, LeSage G, Marucci L, Benedetti A, Taffetani S, Marzioni M, Alvaro D, Venter J, Reichenbach R, Fava G, Phinizy JL, Alpini G. cAMP stimulates the secretory and proliferative capacity of the rat intrahepatic biliary epithelium through changes in the PKA/Src/MEK/ERK1/2 pathway. *J Hepatol* 2004; 41:528-37.
- Glaser S, Alvaro D, Ueno Y, Francis H, Marzioni M, Phinizy JL, Baumann B, Mancino MG, Venter J, LeSage G, Alpini G. Gastrin reverses established cholangiocyte proliferation and enhanced secretin-stimulated ductal secretion of BDL rats by activation of apoptosis through increased expression of Ca²⁺-dependent PKC isoforms. *Liver Int* 2003;23:78-88.
- Marzioni M, Glaser S, Francis H, Marucci L, Benedetti A, Alvaro D, Taffetani S, Ueno Y, Roskams T, Phinizy JL, Venter J, Fava G, Lesage GD, Alpini G. Autocrine/paracrine regulation of the growth of the biliary tree by the neuroendocrine hormone serotonin. *Gastroenterology* 2005;128:121-37.
- Alvaro D, Onori P, Metalli VD, Svegliati-Baroni G, Folli F, Franchitto A, Alpini G, Mancino MG, Attili AF, Gaudio E. Intracellular pathways mediating estrogen-induced cholangiocyte proliferation in the rat. *Hepatology* 2002;36:297-304.
- Alvaro D, Metalli VD, Alpini G, Onori P, Franchitto A, Barbaro B, Glaser SS, Francis H, Cantafora A, Blotta I, Attili AF, Gaudio E. The intrahepatic biliary epithelium is a target of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis. *J Hepatol* 2005;43: 875-883.
- Saxena R, Theise N. Canals of Hering: recent insights and current knowledge. *Semin Liver Dis* 2004;24:4-8.
- Caligiuri A, Glaser S, Rodgers RE, Phinizy JL, Robertson W, Papa E, Pinzani M, Alpini G. Endothelin-1 inhibits secretin-stimulated ductal secretion by interacting with ETA receptors on large cholangiocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998;275:G835-46.
- Masyuk A, Masyuk TV, Splinter PL, Huang BQ, LaRusso NF. Cholangiocytes contain primary cilia that function as sensory organelles: potential role in ductal bile formation. *Hepatology* 2003;38:107.
- Alvaro D, Onori P, Torrice A, Cardinale V,

- Barbaro B, Franchitto A, Alpini G, Battisti G, Jefferson DM, Strazzabosco M, Angelico M, Attili A, Francis H, Glaser S, Gaudio E. Estrogens and IGF1 promote the proliferation of hepatic cyst epithelium in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPK). *Hepatology* 2005;42:A15.
- Alpini G, Alvaro D, Marzioni M, LeSage G, LaRusso N., The pathophysiology of biliary epithelia. eds. Landes Bioscience Publishing, Georgetown, TX, USA:210-218.
 - Gaudio E, Barbaro B, Alvaro D, Glaser S, Francis H, Ueno Y, Meininger CJ, Franchitto A, Onori P, Marzioni M, Taffetani S, Fava G, Stoica G, De Morrow S, Venter J, Reichenbach R, De Morrow S, Summers R, Alpini G. Vascular endothelial growth factor stimulates rat cholangiocyte proliferation via an autocrine mechanism. *Gastroenterology* 2006;130:1270-182.
 - Luo B, Tang L, Wang Z, Zhang J, Ling Y, Feng W, Sun JZ, Stockard CR, Frost AR, Chen YF, Grizzle WE, Fallon MB. Cholangiocyte endothelin 1 and transforming growth factor beta1 production in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2005;129:682-95.
 - Schlenker T, Romac JM, Sharara AI, Roman RM, Kim SJ, LaRusso N, Liddle RA, Fitz JG. Regulation of biliary secretion through apical purinergic receptors in cultured rat cholangiocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1997;273:G1108-17.
 - Auth MK, Woitaschek D, Beste M, Schreiter T, Kim HS, Oppermann E, Joplin RE, Baumann U, Hilgard P, Nadalin S, Markus BH, Blaheta RA. Preservation of the synthetic and metabolic capacity of isolated human hepatocytes by coculture with human biliary epithelial cells. *Liver Transpl.* 2005;11:410-9
 - Alvaro D, Alpini G, Onori P, Perego L, Svegliati Baroni G, Franchitto A, Baiocchi L, Glaser SS, Le Sage G, Folli F, Gaudio E. Estrogens stimulate proliferation of intrahepatic biliary epithelium in rats. *Gastroenterology* 2000;119:1681-91.
 - Alvaro D, Alpini G, Onori P, Franchitto A, Glaser S, Le Sage G, Gigliozzi A, Vetusch A, Morini S, Attili AF, Gaudio E. Effect of ovariectomy on the proliferative capacity of intrahepatic rat cholangiocytes. *Gastroenterology* 2002;123:336-44.
 - Alvaro D, Alpini G, Onori P, Franchitto A, Glaser SS, Le Sage G, Folli F, Attili AF, Gaudio E. Alfa and beta estrogen receptors and the biliary tree. *Mol Cell Endocrinol* 2002;193:105-8.
 - Alvaro D, Barbaro B, Franchitto A, Onori P, Glaser S, Alpini G, Francis H, Marucci L, Sterpetti P, Ginanni Corradini S, Onetti Muda A, Dostal DE, De Santis A, Attili AF, Benedetti A, Gaudio E. Estrogens and insulin like growth factor 1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 2006;169:877-88.
 - Alvaro D, Mancino MG, Glaser S, Gaudio E, Marzioni M, Francis H, Alpini G. Proliferating Cholangiocytes: A Neuroendocrine Compartment In The Diseased Liver. Review. *Gastroenterology* 2007; 132:415-31.
 - Fava G, Ueno Y, Glaser S, Francis H, Demorrow S, Marucci L, Marzioni M, Benedetti A, Venter J, Vaculin B, Vaculin S, Alpini G. Thyroid hormone inhibits biliary growth in bile duct-ligated rats by PLC/IP3/Ca²⁺-dependent downregulation of SRC/ERK1/2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C1467-75.
 - Francis H, Franchitto A, Ueno Y, Glaser S, Demorrow S, Venter J, Gaudio E, Alvaro D, Fava G, Marzioni M, Vaculin B, Alpini G. H3 histamine receptor agonist inhibits biliary growth of BDL rats by downregulation of the cAMP-dependent PKA/ERK1/2/ELK-1 pathway. *Lab Invest.* 2007;87:473-87.
 - Omenetti A, Li YX, Chen W, Gainetdinov RR, Yang L, Diehl AM. Cross-talk between hepatic stellate cells and cholangiocytes regulates biliary growth through serotonin. *Hepatology* 2006;44:392A
 - Mancino MG, Mancino A, Torrice A, Bragazzi MC, Stammegna I, Alpini G, Onori P, Franchitto A, Gaudio E, Attili AF, Alvaro D. Estrogens stimulate the growth of human cholangiocarcinoma by inducing the expression and secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Dig Liver Dis* 2007;3:A24.

DISORDINI GASTROINTESTINALI NEL BAMBINO CON DEFICIT NEUROMOTORIO

Massimiliano Paganelli, Osvaldo Borrelli

UOC di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica –
Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

La prevalenza della paralisi cerebrale infantile è aumentata, in conseguenza alle migliorate tecniche di assistenza neonatale, a 2 pazienti ogni 1000 nati vivi. Questi bambini hanno oggi una più lunga aspettativa di vita, con una sopravvivenza a 30 anni che raggiunge il 87%. L'assistenza di questi piccoli pazienti presenta numerose difficoltà che necessitano un approccio multidisciplinare, coinvolgendo, insie-

me al pediatra curante, il neurologo, il gastroenterologo, lo psicologo e il fisioterapista. I disturbi gastrointestinali sono molto frequenti in questa popolazione di bambini e costituiscono un rischio di morte ben più importante delle patologie respiratorie e cardiovascolari. I problemi di deglutizione e la disfagia, la malnutrizione, il vomito e il reflusso gastroesofageo (RGE), la stipsi e la gastrite da *Helicobacter pylori* (nei

bambini istituzionalizzati) sono le principali sfide che il gastroenterologo pediatra è chiamato ad affrontare nella gestione di questi piccoli pazienti.

La malnutrizione ed il ritardato accrescimento sono comuni nei bambini con deficit neuromotorio, arrivando a colpire l'85% dei bambini con tetraplegia e il 20-30% di quelli emiplegici e diplegici. La genesi della malnutrizione è multifattoriale: assunzione



di cibo quantitativamente inadeguata, con aumento delle perdite con vomito e diarrea, problemi di somministrazione del cibo, per la difettiva deglutizione, e aumentato fabbisogno calorico, a causa dell'eventuale compresenza di sindromi epilettiche o metaboliche. Inoltre, le calorie effettivamente assunte da questi bambini vengono spesso sovrastimate dai genitori nei diari dietetici (sovrastima del 44-54%) poiché essi non tengono in adeguato conto le perdite dovute alle difficoltà di alimentazione (rigurgiti e vomito). La malnutrizione è quasi sempre correggibile, soprattutto se la terapia nutrizionale viene iniziata precocemente, e può portare ad un miglioramento a lungo termine anche della spasticità e dell'affettività di questi piccoli pazienti. L'inizio dell'alimentazione tramite gastrostomia (PEG, percutaneous gastrostomy) comporta un aumento significativo e rapido del peso e della crescita lineare. Migliorando lo stato nutrizionale, migliorano anche la capacità del bambino di sopportare eventi stressanti come le infezioni, la rapidità di guarigione delle ferite e la densità di mineralizzazione ossea.

La PEG si rende spesso necessaria a causa dei problemi nell'assunzione del cibo per os che colpiscono fino al 90% di questi bambini. La scarsa introduzione di nutrienti per os è dovuta a difficoltà nel controllo della testa, alla scarsa coordinazione mano-bocca e alla disfunzione motoria orale, che rendono difficoltose, se non impossibili, la suzione, la masticazione e la deglutizione. Questo porta ad un allungamento dei tempi necessari al nutrimento del bambino e ad un importante aumento del rischio di aspirazione del cibo nelle vie aeree. Se l'alimentazione del piccolo paziente richiede più di un'ora o se compaiono sintomi suggestivi di aspirazione o di incoordinazione orofaringea, potrebbe essere necessario passare ad una nutrizione enterale. Una valutazione videofluoroscopica della meccanica della deglutizione è necessaria in questi bambini perché l'80% delle aspirazioni è silente. La nutrizione tramite sondino nasogastrico può essere utilizzata per brevi periodi (massimo 2 mesi), ma la maggior parte dei pazienti necessita del posizionamento di una PEG. È stato dimostrato che nei bambini con deficit neuromotorio la gastrostomia abbrevia i

tempi di nutrizione, riduce gli episodi di soffocamento e la frequenza delle infezioni respiratorie, migliorando lo stato nutrizionale. La PEG consente, infatti, di somministrare rapidamente la giusta quantità di calorie, anche tramite l'utilizzo di formule ipercaloriche, la cui palatabilità sarebbe altrimenti un problema. Poiché la gestione pratica della stomia è semplice (a condizione di un adeguato training dei genitori), l'accettazione da parte della famiglia è generalmente buona e comporta una importante riduzione dello stress familiare. Il posizionamento della gastrostomia non è però privo di complicazioni. Esistono evidenze che il posizionamento della gastrostomia può rendere manifesto o aggravare un reflusso gastroesofageo (RGE). L'intervento di funduplicatio secondo Nissen non è attualmente indicato di routine nei pazienti a cui viene confezionata una PEG (solo il 5-10% dei bambini necessita dell'intervento). Uno studio con pH-metria delle 24 ore ed EGDS consente di valutare l'effettiva gravità del reflusso e di considerare la necessità della funduplicatio. In molti centri tali esami vengono eseguiti prima del confezionamento della PEG. Questo non consente però di escludere un RGE, in quanto nel 50% dei pazienti il RGE compare dopo il posizionamento della gastrostomia. Non sempre la terapia con inibitori di pompa protonica riesce a controllare la secrezione acida in questi pazienti, tanto che a volte è necessario aumentare la terapia al dosaggio massimo per controllare la sintomatologia (dopo l'esecuzione di una pH-metria sotto terapia per valutare l'effettiva persistenza del problema). La funduplicatio non ha dato buoni risultati a lungo termine nei bambini con disordine neuromotorio, avendo un'alta percentuale di complicanze (26%) e di recidiva (19%). L'indicazione all'intervento di plastica antireflusso (per via laparotomica o laparoscopica) deve essere considerata caso per caso solo dopo un'aggressiva terapia antireflusso. Altra possibilità alternativa alla funduplicatio, utilizzabile nel caso di recidiva del reflusso o nei casi in cui l'intervento non è praticabile, è il posizionamento di un catetere digiunale transgastrico (il cui dislocamento può però comportare vomito) o di una PEJ (digiunostomia, percutaneous jejunostomy). Ulteriore e non trascurabile complicanza della PEG è la Dumping

syndrome, controllabile con una lenta infusione di carboidrati o di farina di mais.

Altro frequente motivo di consultazione del gastroenterologo pediatra per i bambini con deficit neuromotorio è il vomito. Il RGE è una causa frequente di vomito in questi pazienti, ma di certo non l'unica. Escluse le cause correlate alla patologia di base (malattie metaboliche), devono essere innanzitutto escluse le infezioni urinarie e le gastroenteriti infettive. È quindi necessario escludere la sindrome dell'arteria mesenterica superiore (Sindrome di Wilkie), soprattutto in quei bambini con severo calo ponderale o rapida crescita staturale, tetraplegia spastica, lordosi o scoliosi severa, immobilizzazione prolungata. Inoltre, nei bambini con deficit neuromotorio è frequente un ritardato svuotamento gastrico, evidenziabile all'esame scintigrafico (il quale, se vengono eseguite scansioni a distanza di almeno 2 ore, può mettere in luce un'eventuale aspirazione polmonare). Tale problematica può anche richiedere un intervento di piloroplastica.

L'apporto inadeguato di fibre e di liquidi con la dieta, lo scarso tono muscolare della parete addominale, l'immobilità e l'allettamento rendono stitico il bambino con deficit neuromotorio. Lavori precedenti hanno dimostrato un rallentato transito a livello del colon sinistro e retto nei bambini con tetraparesi spastica severa. In questi pazienti sembra inoltre essere raro il soiling. Il trattamento consiste nella somministrazione di lattulosio o soluzioni di polietilene glicole a basse dosi (che però può comportare nausea, vomito e irritabilità), insieme ad un graduale aumento dell'apporto di fibre con la dieta. Trattamenti alternativi in caso di fallimento della terapia medica sono l'appendicostomia e la cecostomia coloscopica percutanea.

In conclusione, i bambini con disordine neuromotorio necessitano di un'attenta assistenza da parte di un'équipe medica multidisciplinare nella quale il gastroenterologo pediatra svolge un ruolo di primo piano. Le problematiche incontrate, ma soprattutto la loro gestione, differiscono in modo sostanziale rispetto al bambino senza deficit neuromotorio e richiedono un approccio studiato per garantire a questi piccoli pazienti la migliore qualità di vita possibile.



NUTRIZIONE ENTERALE IN ETÀ PEDIATRICA: INDICAZIONI E PROBLEMATICHE GESTIONALI

Marseglia A, Lorusso C, Marinari A, Bruno P, Catucci A, Melino R, Mastrangelo L,
Campanozzi A, Pettoello-Mantovani M.

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Foggia – a.campanozzi@unifg.it

Bambini dell'altro mondo.

Con una vita "diversa"; incapaci di mangiare come un bambino normale; impossibilitati ad essere bambini normali. Sono sempre di più questi bambini nel nostro mondo. Accuditi dall'amore, spesso sfibrato, dei familiari. Seguiti con affetto, scienza e coscienza dal pediatra, attorno al quale ruotano altre figure professionali, che egli deve saper coordinare ed al meglio impiegare.

Una vita diversa, una crescita diversa. Che va indotta e controllata. Con l'intento di fare il loro bene, compito pri-

mario di ogni pediatra che segue un bambino.

In quest'ambito, l'aspetto nutrizionale è premessa fondamentale per il miglior accrescimento ed il miglior sviluppo. Per questo, accanto a due storie difficili, ecco una bella presentazione sulle indicazioni e sulla gestione della nutrizione enterale in età pediatrica, grati agli autori che si sono resi disponibili a redigerla, con sintetica chiarezza.

Mauro Cinquetti

Riportiamo due casi clinici pediatrici che sottolineano comuni problemi nutrizionali in corso di nutrizione enterale: il primo riguardante un bambino con difficoltà ad alimentarsi per malformazione da sindrome di Pierre-Robin, il secondo riguardante una bambina con difficoltà nutrizionali da encefalopatia.



La storia di Antonio

Bambino affetto da sindrome di Pierre-Robin, nato a termine di gravidanza normocondotta (peso alla nascita: gr 2440), ha presentato fin dai primi giorni di vita crisi di desaturazione e cianosi con difficoltà ad alimentarsi spontaneamente, conseguenti a micrognazia e glossoptosi. Per tale motivo, è stata posizionata cannula tracheostomica all'età di 20 giorni e distrattore mandibolare all'età di 4 mesi, con miglioramento della sintomatologia. A causa del difettoso ancoraggio osseo, il distrattore è stato rimosso dopo circa 20 giorni, con il programma di un successivo posizionamento.

All'età di 5 mesi, Antonio pesava gr 4170 (<< 5° pc) e riusciva ad assumere latte adattato e crema di riso, per un apporto calorico di 110 kcal/kg/die. Tale apporto però era solo "teorico", poiché il bambino vomitava e rigurgitava gran parte degli alimenti ingeriti. Esclusa ogni patologia ostruttiva, il pic-

colo ha iniziato nutrizione enterale a flusso continuo 24 h/24, prima mediante sondino nasogastrico e successivamente (un mese dopo) mediante gastrostomia per-endoscopica (PEG). La miscela nutrizionale era composta da latte adattato, crema di riso, biscotti e maltodestrine, per un apporto calorico di 165 kcal/kg/die. A due mesi di distanza, Antonio continuava a presentare 1-2 episodi giornalieri di vomito ed un insoddisfacente incremento ponderale (solo 400 g). Si è quindi deciso di ridurre l'osmolarità della miscela, sospendendo le maltodestrine e i biscotti in polvere. A seguito di tale modifica, si è assistito alla scomparsa degli episodi di vomito.

All'età di 9 mesi, il piccolo ha cominciato ad assumere 100 kcal/kg/die mediante nutrizione enterale (NE) notturna (latte adattato, mais e tapioca e maltodestrine) e 40 kcal/kg/die mediante alimentazione orale (brodo vegetale, omogeneizzato di carne). Per ricomparsa di frequenti episodi di rigurgito e

vomito, l'alimentazione orale è stata sospesa e gli stessi alimenti sono stati somministrati mediante boli in gastrostomia.

Per il persistere di rigurgiti, vomito e conseguente stato di malnutrizione, all'età di 15 mesi Antonio giunge alla nostra osservazione.

I parametri auxologici erano:

- ❑ Peso: kg 6,740 (<< 5° pc)
- ❑ Lunghezza: cm 71,5 (< 5° pc)
- ❑ P/L: << 5° pc
- ❑ Incapacità di stazione eretta e deambulazione.

In tale occasione viene consigliato di sospendere ogni forma di miscela nutrizionale "naturale" (latte, brodino, omogeneizzato, etc.) e viene prescritta una miscela enterale polimerica, in grado di fornire 1 kcal/cc, nel quantitativo di 1000 cc/die (quindi 148 kcal/kg/die). Tale miscela sarebbe stata somministrata mediante NE a flusso continuo (pompa peristaltica) durante 4 ore diurne e 12 ore notturne. La risposta clinica a tale modifica nutrizionale è stata



buona, con scomparsa di rigurgito e vomito. Seguendo tale schema nutrizionale, con incrementi progressivi (ogni 2 mesi) della quantità di miscela enterale tali da garantire un costante intake di circa 150 kcal/kg/die, Antonio ha presentato un soddisfacente incremento ponderale con raggiungimento del 5° percentile nel rapporto peso/lunghezza. Attualmente Antonio (età: 30 mesi) presenta un peso di 11 kg (< 5° pc), una lunghezza di 86 cm (5° pc) ed un rapporto p/l al 5° pc.

E in più cammina normalmente!



La storia di Ludovica

Nata a termine di gravidanza normocondotta (peso alla nascita: gr 4250; nessun problema perinatale), Ludovica è secondogenita di genitori non consanguinei ed ha una sorella affetta da encefalopatia metabolica.

Assume latte materno per 9 mesi. Svezamento a 7 mesi.

Viene riferita acquisizione del controllo del capo a 3 mesi e del tronco a 10 mesi.

All'età di 13 mesi, il giorno dopo la vaccinazione trivalente, la bambina ha presentato febbre, esantema della durata di 2-3 giorni, irritabilità e regressione delle acquisizioni motorie con perdita

del controllo posturale. Le condizioni si sono ulteriormente aggravate dopo 20 giorni per la comparsa di movimenti involontari.

Ricoverata presso il Centro Neurologico che già aveva in cura la sorella, Ludovica veniva sottoposta ad una RM encefalo che evidenziava alterazioni di segnale bilaterali e simmetriche nel troncoencefalo e nei nuclei della base.

Si concludeva per un'encefalopatia metabolica non precisata nella sua etiologia, ma purtroppo sovrapponibile a quella della sorella. La somministrazione delle vaccinazioni avrebbe scompensato una condizione preesistente.

La condizione neurologica della piccola non aveva compromesso l'alimentazione per os fino all'età di 27 mesi, quando peggiorarono le condizioni cliniche con presenza di stato soporoso ed importante inappetenza.

All'età di 4 anni (peso: kg 14; lunghezza: cm 103), per frequenti episodi di broncopneumite ab-ingestis, è stata confezionata una PEG ed è stato consigliato il seguente schema nutrizionale giornaliero:

- 1° bolo alimentare: 200 ml di acqua + 40 g di miscela semielementare + 42 g di biscotti per l'infanzia (Intake calorico 376,98 kcal/die)
- 2° bolo alimentare: 200 ml di acqua + 25 g di semolino + 80 g di omogeneizzato di manzo + 40 g di omogeneizzato di verdure miste + 10 g di

parmigiano + 15 g di olio (Intake calorico 368,3 kcal/die)

- 3° bolo alimentare: 300 ml di acqua + 50 g di latte semielementare + 70 g di biscotti per l'infanzia + 80 g di omogeneizzato alla frutta (pera) (Intake calorico 602,68 kcal/die).

Valutazione nutrizionale totale dei 3 boli

- Intake calorico 1347,96 kcal/die (96 kcal/kg/die)
- Carboidrati 175,46 g (48,81%)
- Proteine 38,95 g (11,56%)
- Lipidi 57,7 g (38,52%)

All'età di 5 anni, la piccola giunge alla nostra osservazione per distrofia, frequenti episodi di rigurgito e vomito, irrequietezza notturna.

All'ingresso:

- Peso: kg 15,500 (10° pc)
- Lunghezza: cm 110,5 (50°-75° pc)
- P/L: < 5° pc
- BMI: 12,8 (< 5° pc)

In tale occasione si consiglia NE a flusso continuo e si prescrive miscela polimerica (1 kcal/cc) nella quantità di 1000 cc/die (500 cc dalle ore 8 alle 12 - 500 cc dalle ore 18 alle 22).

Ad un mese di distanza, il peso di Ludovica è aumentato di 2 kg e la mamma riferisce la totale scomparsa degli episodi di rigurgito e vomito, nonché dell'irrequietezza notturna.

COMMENTO

Bambini portatori di grave handicap neuromotorio presentano spesso difficoltà nell'assunzione del cibo, tanto che il deficit di suzione, il vomito e gli episodi di soffocamento sono tra i primi segni che la mamma riferisce come spia di difficoltà neurologiche (1). È stato riportato che nel 60% dei casi i gravi problemi di alimentazione precedono la stessa diagnosi di paralisi cerebrale (2).

Migliorare lo stato nutrizionale di bambini con gravi alterazioni dell'assunzione di cibo (come Antonio e Ludovica) significa conferire benessere, migliorare il comportamento, determinare una maggiore resistenza alle infezioni, guarigione delle ulcere da decubito e conferire una riduzione della spasticità (contratture spastiche) (3), con significativo incremento della loro attività motoria (4). È stato dimostrato che

quanto più l'intervento nutrizionale viene fatto precocemente, tanto maggiore sarà l'incremento ponderale e staturale presentato dal bambino (5).

Gli apporti calorici consigliati sono per questi bambini un argomento ancora molto dibattuto. Al fine di non fornire un eccessivo introito calorico (rischio sempre presente quando si usano gli apporti studiati per bambini normali), bisogna tenere in considerazione la spesa energetica basale, il tono muscolare, l'attività motoria ed il deficit nutrizionale di partenza. Esistono varie formule per calcolare l'apporto calorico ottimale, ma nessuna di esse può essere considerata il gold standard (6, 7). Sicuramente il miglior metodo per valutare l'adeguatezza della terapia nutrizionale è quello di monitorarne la risposta in termini di incremento ponderale e

modulando sulla base di ciò l'intake calorico.

Che tipo di nutrienti fornire?

Dipende ovviamente dall'età del bambino:

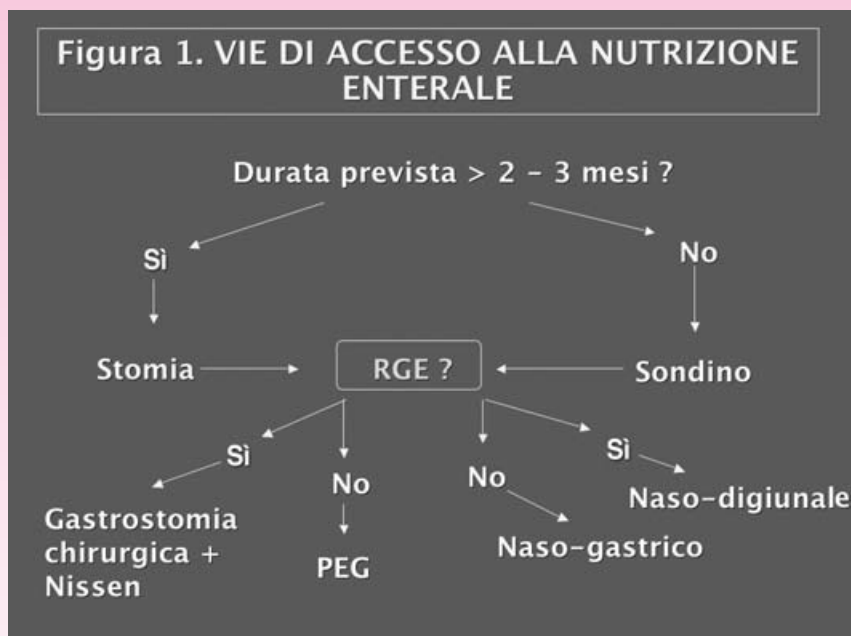
1) Un lattante dovrà assumere latte materno o latte adattato. In quest'ultimo caso, la densità calorica può essere aumentata mediante integratori modulari, che permettono di far fronte ad alte richieste energetiche in volumi relativamente ridotti. Attenzione però alla composizione finale della miscela: non superare il 65% delle calorie provenienti dai carboidrati (rischio di diarrea osmotica), il 16% delle calorie provenienti dalle proteine (rischio di iperazotemia) ed il 55% delle calorie provenienti dai lipidi (rischio di chetosi).

2) Dopo l'anno di età bisogna utilizzare formule in grado di fornire

1 kcal/ml, magari con fibre come terapia per la stipsi (8).

La Nutrizione Enterale, cioè l'infusione diretta nello stomaco o nel duodeno-digiuno di una miscela nutrizionale, è sicuramente considerata il miglior approccio terapeutico per bambini con gravi difficoltà di alimentazione, in particolare alterata suzione e/o deglutizione, e malnutrizione ingravescente.

Le modalità di somministrazione delle miscele sono essenzialmente due: sondino nasogastrico e gastrostomia. Il sondino viene utilizzato per periodi relativamente brevi (max 2-3 mesi) e permette un'iniziale terapia nutrizionale, dimostrando l'efficacia di un tale intervento a genitori poco o per nulla convinti di far confezionare una gastrostomia. Può quindi essere considerato una prima tappa, provvisoria ma efficace dal punto di vista nutrizionale, che precede il confezionamento di una gastrostomia per-endoscopica (PEG: frequentemente utilizzata) o chirurgica (cui si fa ricorso oggi molto meno che in passato) (Figura 1). Un aspetto particolare da considerare è il tipo di miscela da infondere. Ne esistono di vari tipi, alcune indicate per pazienti con deficit assorbitivi (semielementari ed elementari), altre per soggetti che non presentano alterazioni della mucosa intestinale, come i bambini con deficit di deglutizione. In quest'ultimo caso è indicato l'utilizzo di miscele polimeriche (con proteine intere), commercializzate come prodotti già liquidi e con un apporto calorico di 1 kcal/ml. Tali miscele sono complete dal punto di vista



di macro- (glicidi, lipidi e proteine) e micro-nutrienti (vitamine e oligoelementi) e, presentando una bassa osmolarità, garantiscono un corretto svuotamento gastrico. Esistono poi le cosiddette miscele "naturali" che, frullate o omogeneizzate in ambiente domestico, originano da alimenti comunemente utilizzati in alimentazione umana (pasta, carne, frutta, etc.). L'unico vero vantaggio di tali miscele naturali è solo di natura psicologica, poiché i genitori sentono maggiormente di essere utili al loro bambino. Purtroppo però, tali frullati di alimenti naturali sono estremamente carenti in vitamine e oligoelementi, particolarmente utili in un paziente malnutrito, non hanno alcuna

garanzia di sterilità, non consentono una precisa valutazione degli apporti calorici ed in macronutrienti, quasi sempre hanno un'elevata osmolarità. Quest'ultima è causa di ritardato svuotamento gastrico, con possibili episodi di rigurgito o vomito (9) e rischio elevato di inalazione ed esofagite.

Una volta dimostrata l'efficacia della NE durante la degenza ospedaliera, il paziente deve essere inviato a casa perché possa proseguire il trattamento nutrizionale in un ambiente, quello familiare, sicuramente più confortevole. Perché ciò possa essere fatto, i genitori dovranno dimostrare di saper gestire gli ausili meccanici della NE (sondino o gastrostomia, deflussori, pompa infu-

Tabella 1
Complicanze del sondino naso-gastrico

Spostamento del sondino

- a) In esofago: può essere secondario a vomito, espone a rischio di broncopolmonite da inalazione. Ogni episodio di vomito impone la verifica del corretto posizionamento del sondino.
- b) In duodeno: può determinare diarrea osmotica e/o enterite in caso di contaminazione della miscela nutritiva (barriera gastrica).

Reflusso gastro-esofageo
Rischio di inalazione, perdita calorica anche importante, trattamento medico o chirurgico in caso di NE di lunga durata.

Rino-faringite, otite, ulcere nasali da decubito

Tabella 2
Complicanze della gastrostomia

Inflammazione
Trattamento topico con steroidi, antibiotici, nitrato d'argento

Spostamento della sonda verso il piloro
Ostacolo per lo svuotamento gastrico e conseguente distensione epigastrica e vomito

Spostamento della sonda verso il duodeno/digiuno
Diarrea osmotica, enterite

Reflusso gastro-esofageo

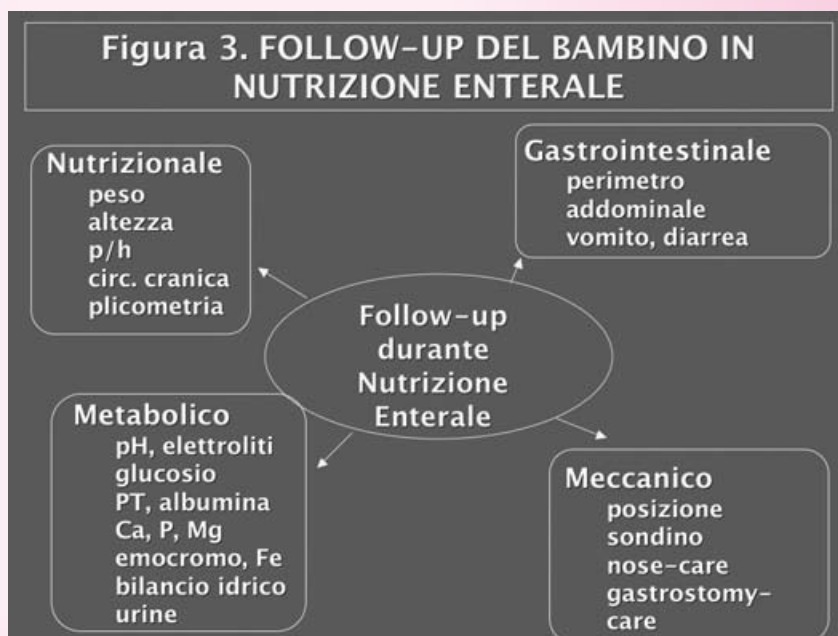
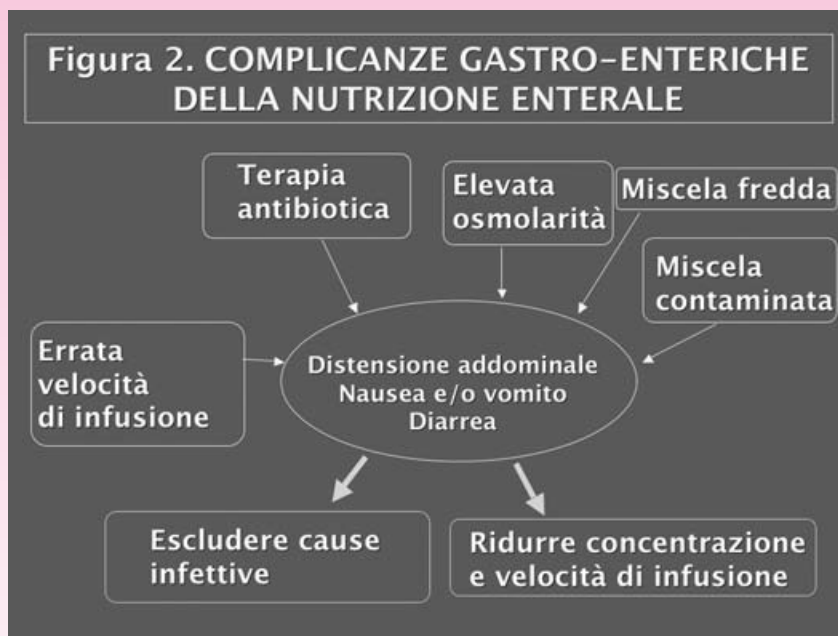


sionale), nonché essere informati sulle possibili complicanze legate all'infusione di una miscela nutrizionale, affinché possano riconoscerle e, con il loro pediatra di fiducia, possano porre rimedio.

Le complicanze meccaniche più frequenti sono lo spostamento del sondino naso-gastrico o della sonda gastrostomica verso l'esofago o il duodeno, le ulcere da decubito che il sondino può provocare a livello del naso, il reflusso gastroesofageo (Tabelle 1 e 2). Possibili complicanze possono essere anche di natura gastroenterica e, in tal caso, le manifestazioni cliniche sono: distensione addominale, nausea-vomito, diarrea (Figura 2). Una volta a casa, sarà compito del pediatra di fiducia eseguire un corretto follow-up, in accordo con il centro di riferimento. Almeno ogni mese bisognerà valutare l'incremento ponderale e, in caso di paziente stabile, ogni 3-6 mesi dovrà essere sottoposto a valutazioni metaboliche (Figura 3).

REFERENZE

- 1) Reilly S, Skuse D. Characteristics and management of feeding problems of young children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 379-388
- 2) Reilly S, Skuse D, Poblete X. Prevalence of feeding problems and oral motor dysfunction in children with cerebral palsy: a community survey. *J Pediatr* 1996; 129: 877-882
- 3) Patrick J, Boland M, Stoski D, Murry GE. Rapid correction of wasting in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 734-739
- 4) Campanozzi A, Capano G, Miele E, et al. Impact of malnutrition on gastrointestinal disorders and gross motor abilities in children with cerebral palsy. *Brain Dev* 2007; 29: 25-9
- 5) Sanders KB, Cox K, Cannon R, et al. Growth response to enteral feeding by children with cerebral palsy. *JPEN* 1990; 14: 23-26
- 6) Krick J, Murphy PE, Markham JF, Shapiro BK. A proposed formula for calculating energy needs of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 481-487
- 7) Culley WJ, Middleton TO. Caloric requirements of mentally retarded children with and without motor dysfunction. *J Pediatr* 1969; 75: 380-384
- 8) Del Giudice E, Staiano A, Capano G, et al. Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. *Brain Dev* 1999; 21: 307-11
- 9) Salvia G, De Vizia B, Manguso F, et al. Effect of intragastric volume and osmolality on mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1725-32





dall'Italia e dall'Estero

Il 19 e 20 aprile 2007 si sono tenute ad Ascoli Piceno le consuete Giornate di Primavera della SIGENP. Di seguito riportiamo un breve aggiornamento, da parte dei Segretari, dei progetti ultimati e di quelli ancora in corso nell'ambito delle diverse sezioni della

Società. Cogliamo l'occasione per ringraziare Antonio Carlucci per l'organizzazione dell'evento.

Per maggiori informazioni riguardo i progetti e le iniziative di seguito riportate è possibile consultare il portale on-line della SIGENP (www.sigenp.org).



SEGRETARI DI SEZIONE:

Graziella Guariso
(guariso@pediatria.unipd.it)

PROGETTI DI RICERCA CLINICA CONCLUSI

1. L'atrofia zonale dei villi del duodeno (Margherita Bonamico). Il lavoro è concluso. Hanno partecipato 6 centri: M. Bonamico (Roma), C. Barbera (Torino), G. Guariso (Padova), A. Staiano (Napoli), B. Magazzù (Messina), S. Martellosi (Trieste). Sono stati studiati 447 bambini celiaci e 332 controlli. A tutti sono stati eseguiti sierologia per malattia celiaca e, in corso di endoscopia, una biopsia al bulbo e 4 biopsie al duodeno distale. Lesioni zonali sono state riscontrate nel 2.9% dei casi e nel 1.8% era presente atrofia isolata del bulbo. In nessuno dei controlli è stata riscontrata atrofia del bulbo.

2. La celiachia sotto i due anni: AGA oppure h-Ttg? (Stefano Martellosi, Valentina Baldas). Il progetto è concluso. La sensibilità degli EMA per la diagnosi di celiachia in bambini sotto i due anni risulta essere bassa. Non ci sono ancora dati significativi riguardo alla sensibilità degli anti-transglutaminasi.

PROGETTI DI RICERCA CLINICA APERTI

1. Studio epidemiologico sulle allergie alimentari (Roberto Berni Canani, Riccardo Troncone e Maria Tardi). Lo studio, che si propone di definire l'epidemiologia delle allergie alimentari nei bambini italiani, le modalità di diagnosi e di terapia attuali, è già avviato e attualmente ha ottenuto la collaborazione della maggior parte dei pediatri di famiglia italiani.

Chi è interessato allo studio è pregato di contattare al dr. R. Berni Canani (e-mail: berni@unina.it).

2. Studio multicentrico colite allergica nei primi due anni di vita (Sabrina Piovan, Silvia Conte, Graziella Gua-

riso). La prevalenza e la storia naturale della sindrome colitica nei bambini nei primi anni di vita non è ancora del tutto nota, per la attuale mancanza sia di standardizzazione delle metodiche di diagnosi sia di precise indicazioni sull'epoca di reintroduzione degli alimenti ritenuti causa della sintomatologia. Le schede (protocollo nuovo modificato e semplificato il 21 giugno 2007) dovranno essere compilate ed inviate alla Dr.ssa Guariso (e-mail: guariso@pediatria.unipd.it).

3. Celiachia e osso (Giuliano Torre). Le schede dovranno essere compilate ed inviate al Dr. Torre (e-mail: gtower@tin.it).

PROGETTI IN COLLABORAZIONE CON LE ISTITUZIONI E LE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI

1. Inchiesta rapida on-line sui criteri diagnostici utilizzati per la diagnosi di celiachia (Riccardo Troncone e Renata Auricchio). Lo studio viene effettuato in collaborazione con AIC. I consulenti scientifici regionali di AIC e tutti i responsabili dei centri di diagnosi di celiachia sono coinvolti nella compilazione del questionario che va inviato al Prof. Troncone (e-mail: troncone@unina.it).

2. Studio multicentrico su celiachia e divezzamento (Carlo Catassi e coll.).

3. Modalità di valutazione del bambino celiaco nel follow-up (Gruppo di Studio: Monitoraggio Malattia Celiaca in Età Pediatrica).

Il documento è consultabile nel sito SIGENP: <http://www.sigenp.org>.

ELABORAZIONE DI LINEE GUIDA E PROGETTI FORMATIVI E COLLABORAZIONE CON ALTRE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

1. L'allergia alimentare ad espressione gastrointesti-



nale in età pediatrica: modalità di esecuzione del test di provocazione orale (Gruppo di Studio: Allergie alimentari ad espressione gastrointestinale, in collaborazione con la Commissione

Allergie Alimentari di SIAIP).

NUOVI PROGETTI

1. Indagine conoscitiva sull'applicazione delle norme ESPACI/ESPGHAN/AAP sulla prevenzione delle allergie alimentari (Roberto Berni Canani e Gianluca Terrin).

2. Screening della malattia celiaca nei bambini delle scuole primarie del comune di Roma. Progetto di prevenzione delle complicanze (Margherita Bonamico, Raffaella Nenna, Monica Montuosi).



SECRETARI DI SEZIONE:

Raffaele Iorio (riorio@unina.it)

Antonella Giannattasio

(antonietta.giannattasio@unina.it)

STUDI ULTIMATI IN CORSO DI PUBBLICAZIONE

1. Studio pluricentrico sul management della colelitiasi in età pediatrica (Coordinatori: C. Della Corte, Napoli; D. Falchetti, Brescia). Lo studio si è da poco concluso ed è attualmente in fase di sottomissione per la pubblicazione. Desideriamo ringraziare quanti hanno attivamente partecipato inviando le schede relative ai propri pazienti. Vi terremo aggiornati sugli sviluppi futuri.

2. Osservatorio epatite C (Coordinatore: F. Bortolotti, Padova). L'osservatorio ha raggiunto l'obiettivo, grazie alla collaborazione dei centri pediatrici (gastroenterologici ed infettivologici) partecipanti, di aggiornare i dati epidemiologici (numerosità e caratteristiche cliniche) relativi ai casi osservati. Le caratteristiche clinico-evolutive e la prognosi dell'epatite C nel bambino sono state valutate su un ampio campione di oltre 500 casi raccolti nell'ambito dell'Osservatorio per l'infezione da HCV e l'epatite C nel bambino allestito dal Gruppo Epatologico della SIGENP nel 1998. Vi sono a tutt'oggi pochi studi sull'epatite C pediatrica che utilizzano casistiche sufficientemente ampie e inclusive di pazienti con differente fonte di contagio. Infatti la maggior parte dei lavori è stata condotta in modo prospettivo o retrospettivo su casistiche di pazienti con epatite post-trasfusionale o nati da madre infetta. L'osservatorio offre la possibilità di valutare in modo comparato le caratteristiche delle diverse coorti. Nell'arco di un follow-up medio di 10 anni dalla presunta esposizione al contagio si valuteranno: il rate di clearance sostenuta della viremia, le caratteristiche cliniche della malattia durante l'età pediatrica e l'entità delle forme severe. L'osservatorio rimane aperto con la speranza di un aggiornamento permanente on-line.

3. Registro italiano bambini epatotrapiantati (Coordinatore: G. Guariso, Padova). Si è conclusa la raccolta retrospettiva dei dati dei primi 20 anni di trapianto pediatrico italiano, cui hanno aderito quasi tutte le gastroenterologie pediatriche. Il frutto di tale lavoro collaborativo SIGENP sarà pubblicato sulla rivista *Pediatric Transplantation*. La Prof.ssa Facchin è disponibile all'attivazione di un vero registro articolato e funzionale per i bambini in lista ed epatotrapiantati.

STUDI IN CORSO

1. Studio di correlazione genotipo-fenotipo nel morbo di Wilson (Coordinatori: E. Nicastro, Napoli; G. Loudianos, Cagliari) (E-mail: emanuele.nicastro@unina.it). Questo studio è una prosecuzione del pluricentrico, pubblicato su *Hepatology* e *JPGN*, che ha evidenziato che esiste un sottogruppo di pazienti pediatriche con morbo di Wilson che continua a presentare ipertransaminasemia a dispetto di una corretta terapia farmacologica. Questo nuovo studio ha lo scopo di valutare se c'è una correlazione tra il genotipo e le caratteristiche clinico-laboratoristiche della malattia, ivi inclusa la risposta alla terapia farmacologica.

2. Ricerca mutazioni regione precore HBV e studio dei genotipi del virus nei bambini con epatite cronica da HBV (Coordinatore: C. Barbera, Torino). (E-mail: cristiana.barbera@unito.it). I progetti sono eseguiti nel laboratorio di biologia molecolare applicata all'epatologia diretto da Maurizio Brunetto (brunetto@med-club.com) a Pisa. Lo studio sulla ricerca di mutazioni della regione precore dell'HBV (relativo a implicazioni patogenetiche dell'eterogenità della regione BCP/pre-core) è a tutti gli effetti operativo al momento. Abbiamo per ora ricevuto materiale dalla Prof. Barbera, dalla Prof. Bortolotti e dalla Prof. Marcellini per un complessivo di 189 sieri relativi a 89 bambini. Su tali campioni sono state effettuate le seguenti determinazioni: HBV-DNA quantitativo, genotipo, sequenziazione diretta della regione BCP/pre-core, oligohybridization e allele specific PCR relativamente alla mutazione 1896. È in corso di completamento lo studio di un'ultima parte di campioni. Spero che l'elaborazione conclusiva dei dati sarà disponibile entro settembre 2007. Una nuova proposta è lo studio dei genotipi del virus nei bambini con epatite cronica da HBV, proposta per la quale (a differenza del precedente studio che richiedeva più sieri dello stesso paziente) basta un unico prelievo. Tale studio è estremamente interessante considerate le implicazioni che i genotipi virali si dimostrano avere sia sulla storia naturale che sulla risposta alla terapia.

3. Emocromatosi ereditaria tipo 2 o forma giovanile (Pier Luigi Calvo, pieluigi.calvo@fastwebnet.it). Il progetto è ancora aperto, seppure non sia pervenuta alcuna domanda di adesione. Si rinnova l'invito ai soci SIGENP ad aderire al progetto.

4. Tolleranza ed efficacia dell'alfa tocoferolo succinato nel trattamento dei pazienti in età pediatrica affetti da epatite cronica HBsAG positiva (Coordinatore: Gabriella Verucchi, gabriella.verucchi@unibo.it). Il progetto è ancora in corso. Hanno aderito allo studio alcuni centri con un totale di 24 bambini arruolati, di cui 10 in trattamento. Uno dei bambini trattati ha, al momento, presentato sierconversione ad anti-HBe; nessuna sierconversione si è osservata nel gruppo controllo. Si invitano i centri interessati al progetto a contattare la Dott.ssa Verucchi.

NUOVI PROGETTI

1. Screening dell'atresia delle vie biliari: utilizzo e distribuzione del colorimetro fecale (Coordinatori: R. Iorio, A. Giannattasio, F. Cirillo, Napoli) (E-mail: riorio@unina.it; antonietta.giannattasio@unina.it). Se c'è un accordo generale sull'opportunità di implementare una sorveglianza per la individuazione precoce della colestasi neonatale, restano molti dubbi sulle strategie da utilizzare. Già Cristiana Barbera durante il suo mandato di Segretario della Sezione ha fortemente promosso l'opportunità dell'implementazione, anche in Italia, dello screening di massa per agevolare la diagnosi precoce di AVB. Tuttavia l'applicazione pratica di tale progetto ha risentito di diverse difficoltà (chi compila il colorimetro fecale? la madre come nello studio del Taiwan? il pediatra? quale pediatra?). C'è inoltre il problema che non è ancora definito il rapporto costi-beneficio e che l'intervento chirurgico è spesso non risolutivo anche nei casi in cui viene eseguito. Nell'intento di superare tali ostacoli e per evitare di generare allarmismo nelle madri dei piccoli pazienti si è pensato di affidare al pediatra di famiglia la valutazione del colore delle feci in occasione del primo bilancio di salute (a un mese di vita). Inoltre, considerate le perplessità sul rapporto costo-beneficio dell'operazione, sarebbe auspicabile iniziare con alcune esperienze "pilota" che potrebbero fornire utili informazioni sull'efficacia dell'intervento e su eventuali difficoltà della sua applicazione. A tale proposito i pediatri di famiglia della FIMP Campania hanno espresso la loro disponibilità ad iniziare tale collaborazione; sarebbe comunque auspicabile che l'iniziativa possa partire contemporaneamente in più regioni. Restano ancora da definire le modalità con cui procedere alla raccolta dei colorimetri e le modalità di finanziamento del progetto.

2. Follow-up a lungo termine dell'ipertensione portale da trombosi della vena porta (Coordinatore: Lorenzo D'Antiga, E-mail: lorenzo.dantiga@pediatria.unipd.it). Scopi dello studio: chiarire la storia naturale della malattia, individuare dei fattori di rischio nei sottogruppi che hanno prognosi peggiore (sanguinamenti a rischio di vita), individuare le indicazioni alla profilassi primaria (scleroterapia, beta-bloccante), individuare le indicazioni ad un intervento di shunt meso-portale, individuare le indicazioni ad un intervento di shunt porto-sistemico. Verrà inviato per e-mail l'invito a partecipare allo studio a tutti i soci del grup-

po epatologia che sono iscritti alla SIGENP. I centri interessati riceveranno le schede di raccolta dati per via elettronica. Tutti i centri partecipanti saranno rappresentati nello studio, tenendo conto anche del numero dei pazienti arruolati.

3. Colangite sclerosante e IBD in età pediatrica – Studio multicentrico SIGENP (Centro coordinatore: UOC di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Salvatore Cucchiara – Massimiliano Paganelli, E-mail: massimiliano.paganelli@uniroma1.it). Si tratta di un progetto appena partito, il cui scopo principale è quello di calcolare la prevalenza della colangite sclerosante nei pazienti affetti da IBD e della IBD nei pazienti affetti da colangite sclerosante, afferenti ai Centri di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica in Italia. Sul sito SIGENP (Sezione Fegato) sono disponibili la descrizione dettagliata dello studio, le modalità di adesione e la scheda per la raccolta dei dati.

4. Studio multicentrico prospettico controllato sulla prevalenza ed incidenza della patologia tiroidea autoimmune in una popolazione pediatrica affetta da epatite cronica C (Coordinatore: M. Marcellini, m.marcellini@opbg.net). L'epatite C è, tra le infezioni virali, quella che viene più frequentemente correlata con manifestazioni autoimmunitarie. Tra le manifestazioni autoimmuni associate con l'epatite cronica C, in età adulta, c'è la tiroidite autoimmune. La prevalenza di auto-anticorpi anti-tiroidee nelle epatiti C varia tra il 4.6 e il 15%, può raggiungere il 30% nel sesso femminile ed è più alta rispetto alle epatiti croniche B e Delta (Broussole, 1999, Lunel 1992). Nell'epatite HCV il trattamento con IFN induce nel 3.5-15% dei casi alterazioni degli ormoni tiroidei (ipo- o ipertiroidismo) e comparsa di autoanticorpi anti-tiroidee (Broussole 1999). Scopo dello studio è valutare la prevalenza e l'incidenza di patologia autoimmune tiroidea in una popolazione pediatrica affetta da epatite cronica C.



SEGRETARI DI SEZIONE:

Claudio Romano
(romanoc@unime.it)
Filippo Torroni (ftorroni@yahoo.it)

La riunione del Gruppo di Endoscopia della SIGENP nell'ambito delle Giornate di Primavera di Ascoli Piceno ha consentito una attenta discussione dei progetti in corso della Sezione:

- Giuliano Lombardi ha delineato il **Progetto del Mini-corso Teorico Pratico sul Reprocessing in endoscopia digestiva** che toccherà numerosi centri italiani tra i quali Pescara, Milano, Parma e Messina. Scopo del corso è quello di standardizzare la metodica di reprocessing endoscopico e definire delle linee guida comuni



per tutti i Centri di Endoscopia Digestiva Pediatrica Italiani.

- Per quanto riguarda gli **Endo Point** della sezione, Alessandro Pane ha presentato il programma definitivo di archiviazione e refertazione endoscopico pediatrico che qualsiasi centro interessato può attualmente acquistare. Il progetto ha visto come centro pilota l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.
- Sono state presentate le **Consensus dei caustici e corpi estranei** (responsabili P. Betalli – Padova e A. Rossi – Milano) che hanno richiesto, per la loro stesura, un intenso lavoro di un gruppo interdisciplinare SIGENP ed IPPE. Le linee guida verranno ufficialmente presentate nel corso del prossimo Congresso Nazionale SIGENP. Esse comunque avranno successivamente una diffusione nazionale anche nell’ambito della Società Italiana di Endoscopia Digestiva (SIED) e della Società Nazionale di Chirurgia Pediatrica (SICP). Lo scopo del lavoro è nato dall’esigenza di definire in maniera condivisa un percorso diagnostico e terapeutico comune nella gestione delle emergenze endoscopiche pediatriche. È stato inoltre completato ed è in fase di pubblicazione un lavoro multicentrico coordinato da Pietro Betalli sull’incidenza e rilevanza epidemiologica

dell’ingestione dei caustici in età pediatrica.

- **L’Up To Date** è stato dedicato alla presentazione di un progetto sulle nuove frontiere dell’endoscopia interventistica in età pediatrica costituita dalla chirurgia endocavitaria. L’aggiornamento è stato a cura di Luigi Dall’Oglio (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma). Tale tecnica consente il trattamento di numerose condizioni patologiche come: diaframmi duodenali, stenosi dell’albero bilio-pancreatico, pseudocisti pancreatiche, diverticoli/pseudodiverticoli esofagei.
- Nell’ambito delle **nuove proposte** è stata presentata da Filippo Torroni (Bambino Gesù di Roma) un progetto innovativo per l’ambito pediatrico e che è costituito dall’utilizzo in condizioni particolari della tecnica dell’enteroscopia a doppio pallone per lo studio delle patologie del tenue. Oltre alla validazione della fattibilità in età pediatrica, scopo del progetto è quello di verificare sensibilità e specificità di questa tecnica rispetto all’endoscopia videocapsulare.

Un ulteriore aggiornamento e nuove proposte di studio sono previste nel corso della prossima riunione della Sezione che precederà il Congresso Nazionale di Roma.

CORSO DI NUTRIZIONE ARTIFICIALE PEDIATRICA

Manuela Gambarara, Antonella Diamanti, Maria Sole Basso

Manuela Gambarara ha gentilmente scritto un breve resoconto sul primo Corso di Nutrizione Artificiale Pediatrica che si è tenuto a Roma nei giorni 10 e 11 giugno

2007. Il corso ha affrontato una problematica sempre più crescente in età pediatrica coinvolgendo esperti e riscuotendo un’attiva partecipazione da parte dei presenti.

Finora la Nutrizione Artificiale (NA) è stata argomento di numerosi corsi organizzati, preparati e svolti sotto l’egida della SINPE (Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale), rivolti a medici di varia specializzazione, infermieri e dietisti. In questi la parte pediatrica è sempre stata rappresentata da una breve sessione in cui si dettagliavano le principali differenze fra il paziente pediatrico e quello adulto. Tale sessione non riusciva però ad affrontare in maniera completa alcuni aspetti particolari che la sempre maggiore diffusione della nutrizione artificiale in età pediatrica ha reso ormai basilari per gli operatori sanitari coinvolti in queste pratiche.

Tenendo presente che oltretutto ancora non è stato sviluppato un insegnamento universitario di questa “materia”, né nei corsi di specializzazione per pediatri né in quelli per nutrizionisti, da tempo si sentiva l’esigenza di realizzare un corso di Nutrizione Artificiale specifico per l’età pediatrica.

La proposta per la realizzazione di un tale corso è nata in seno alla Sezione di Nutrizione della SIGENP nel 2006 ed ha subito trovato ampio sostegno ed interesse.

Così nei giorni 10 e 11 giugno u.s. si è tenuto a Roma, presso l’Ospedale Bambino Gesù, il primo Corso di Nutrizione Artificiale Pediatrica.

Abbiamo cercato di realizzare un corso che facesse emergere le principali problematiche pediatriche di questa “nuova disciplina” (la Nutrizione Artificiale), chiedendo anche il supporto e la partecipazione di personalità ed esperti della SINPE e della SINUPE, società che hanno aderito e patrocinato il corso, insieme ovviamente alla SIGENP, che in realtà lo ha promosso.

Dopo una introduzione su alcuni aspetti storici della NA, tenuta da Alessandro Laviano, stretto collaboratore del Prof. Maurizio Muscaritoli, presidente della SINPE presente alla sessione come moderatore, il corso è stato aperto da una sessione dedicata

alla scelta fra le due tecniche di NA e alla valutazione e modulazione degli apporti parenterali. In questa sessione si è cercato di trasferire in termini pratici lo studio concettuale che ha recentemente portato alla elaborazione delle linee-guida per la Nutrizione Parenterale da parte del gruppo di esperti di ESPEN ed ESPGHAN.

A questa sessione hanno contribuito Paolo Gandullia dell'Ospedale Gaslini di Genova, Stefano Martellosi e Grazia Di Leo del Burlo Garofalo di Trieste, Angelo Campanozzi dell'Università di Foggia, tutti membri "storici" della Sezione di Nutrizione della SIGENP.

Sono stati poi affrontati gli aspetti farmacologici della NA. La relazione di Eugenio Ciacco, responsabile del Servizio di Farmacia per la preparazione delle Sacche di Nutrizione Parenterale del nostro Ospedale, è stata fondamentale per evidenziare i percorsi corretti, così come quelli da evitare, in questo delicato ambito, fornendo elementi preziosi per chi volesse realizzare competenze simili nelle proprie strutture. Bruna Santini dell'Università di Torino e Antonella Lezo dell'Ospedale delle Molinette di Torino hanno fornito indicazioni pratiche sui problemi del monitoraggio a breve e lungo termine in NA, e Antonella Diamanti ha relazionato sul problema dei contaminanti e sulle nuove proposte di Soluzioni Parenterali Standard. L'aver coinvolto più relatori su diversi aspetti di alcuni argomenti particolari come per esempio gli accessi venosi centrali, che sono stati trattati da Piero Bagolan dell'Ospeda-

le Bambin Gesù e da Mauro Pittiruti del Policlinico Gemelli di Roma, e le complicanze della Nutrizione Parenterale, trattate da Imma Spagnuolo dell'Università Federico II di Napoli, Maria Giovanna Odone dell'Ospedale "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria, Manila Candusso degli Ospedali Riuniti di Bergamo, ha permesso di sfaccettare gli argomenti e le problematiche e di gettare le basi per una proficua discussione. Particolarmente interessante, anche per l'uditorio medico, è stata la parte "infermieristica" curata da Patrizia Coracci e Lorian Giammaria, che hanno sfruttato la loro pluriennale esperienza nella gestione del paziente pediatrico in nutrizione artificiale, sia parenterale che enterale, e nella formazione di altro personale infermieristico così come dei genitori coinvolti in programmi di NA domiciliare.

Nella seconda giornata sono stati dettagliati gli aspetti medico-chirurgici della Nutrizione Enterale (NE): Luigi Dall'Oglio e Francesco De Pippo dell'Ospedale Bambin Gesù hanno illustrato gli accessi enterali e le complicanze chirurgiche della NE; Maria Sole Basso ha preso in esame le diverse formulazioni utilizzabili in NE e Antonella Diamanti le complicanze mediche della NE.

Giancarlo Sandri, responsabile del Servizio di Nutrizione Clinica dell'Ospedale S. Eugenio di Roma, consigliere della SINPE, ha infine relazionato sullo stato della NA Domiciliare in Italia e Manila Candusso ha presentato il nuovo programma (DOMUS) per la registrazione dei casi di NA Do-

miciliare.

Come sempre la parte della discussione dei casi clinici, pur essendo stata sacrificata per motivi di tempo, è stata occasione di vivace discussione ed ha piacevolmente concluso i lavori.

Per quanto alcune "nuove norme" sulla sponsorizzazione alla partecipazione a corsi e congressi da parte delle industrie produttrici di lattini per l'infanzia abbiano parzialmente limitato l'affluenza al corso, in realtà il numero dei partecipanti (circa 50) è stato idoneo a creare un proficuo scambio fra partecipanti e relatori, con soddisfazione di entrambe le parti.

Il buon esito del corso invoglia a proseguire sulla strada di un programma formativo "permanente" basato su appuntamenti annuali o biennali: si potrebbero prevedere corsi di NA specifici per diverse patologie, sicuramente fra le prime le malattie gastrointestinali ed epatiche, ma anche le patologie cardiache, renali, oncoematologiche, neuro-degenerative ed altre fino ad arrivare al paziente pediatrico in condizioni critiche.

Questa attività permetterebbe di arrivare col tempo anche forse alla elaborazione di linee-guida operative, sia generali che specifiche, di formulare un Sillabus condiviso e renderebbe più semplice la realizzazione del "previsto" Manuale di Nutrizione Artificiale Pediatrica.

Ci auguriamo di incontrare il favore e il supporto delle società scientifiche coinvolte per realizzare questo ambizioso programma e ringraziamo ancora tutti i colleghi che ci hanno aiutato in questa prima iniziativa.



L'endoscopia pediatrica ha acquisito nel corso degli ultimi anni una maggiore valenza come tecnica terapeutica ed interventistica rispetto ad un ruolo solo ed esclusivamente diagnostico. La Sezione di Endoscopia della SIGENP ha quindi avvertito, nel corso degli ultimi anni, l'esigenza di condividere percorsi diagnostici e terapeutici rivolti in special modo alla gestione di alcune urgenze gastroenterologiche come le emorragie digestive o il sanguinamento gastrointestinale (Progetto di Archimede) e di recente verso la gestione delle urgenze endoscopiche come l'ingestione

dei corpi estranei e di sostanze caustiche (Progetto Airone). Inoltre, il coinvolgimento diretto dei chirurghi pediatri ha reso tale sforzo più completo ed adeguato alle esigenze generali.

Il problema clinico di maggiore rilevanza nel sospetto di ingestione di caustico è la definizione dell'eventuale danno mucosale (esofago e/o gastrico) e del rischio di complicanze. L'endoscopia ha un ruolo determinate ma le raccomandazioni presenti in letteratura sul timing e sulla interpretazione delle lesioni macroscopiche non sono univoche. Nell'ambito della stesura

della Consensus SIGENP-IPPE sull'ingestione dei caustici hanno suscitato particolare interesse le conclusioni di uno studio preliminare ed osservazionale condotto sul territorio nazionale e che ha definito l'incidenza del problema in Italia, le modalità di approccio e di trattamento. Potrebbe essere auspicabile, dopo la pubblicazione e diffusione della Consensus SIGENP, la creazione di un database nel quale gastroenterologi pediatri, pediatri, chirurghi pediatri e medici di pronto soccorso possano inserire dati sulla frequenza ed entità del problema e sull'outcome di tali pazienti.

INGESTIONE DI SOSTANZE CAUSTICHE IN ETÀ PEDIATRICA: È SEMPRE INDICATA L'ENDOSCOPIA?

Betalli P.

Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli studi di Padova

L'ingestione di sostanze caustiche rappresenta un'evenienza relativamente frequente in età pediatrica ed, a differenza dell'adulto, si verifica quasi esclusivamente per cause accidentali. L'assunzione di sostanze caustiche è prevalente in bambini di età compresa tra 2-4 anni, ovvero quando il bambino comincia a muoversi in modo autonomo e con spiccata curiosità. Negli ultimi anni il numero di bambini con gravi lesioni esofago-gastriche da ingestione di sostanze caustiche si è sensibilmente ridotto; i bambini che giungono al Pronto Soccorso per l'ingestione di una sostanza caustica sono numerosi, ma fortunatamente solo una piccola (ma non trascurabile) percentuale presenta grave compromissione dello stato generale. Negli ultimi 2 anni la Sezione di Endoscopia della Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP) ha condotto uno studio osservazionale multicentrico sull'ingestione dei caustici. Lo studio ha previsto l'esecuzione dell'endoscopia per tutti i pazienti in età pediatrica che giungevano in Pron-

to Soccorso indipendentemente dalla presenza o meno di segni e/o sintomi clinici. Si è ottenuta l'adesione di molti centri di endoscopia pediatrica a livello nazionale in ambito medico e chirurgico (Figura 1); lo studio ha permesso la raccolta di dati epidemiologici, clinici ed endoscopici.

I dati epidemiologici emersi dall'analisi delle **162 schede** raccolte hanno confermato dati già presenti in letteratura. L'età media dei pazienti maggior-

mente coinvolti oscilla tra 12 mesi e 5 anni; il sesso maschile è prevalente tra 0 e 1 anno, mentre quello femminile nelle fasce di età superiore (Figura 2).

Scopo dello studio è stato quello di valutare se in pazienti giunti in PS in assenza di sintomi è possibile evidenziare la presenza di gravi lesioni esofago-gastriche con rischio di evoluzione in stenosi. Esistono diverse classificazioni endoscopiche di lesioni da caustici, ma in ognuna di esse viene sem-

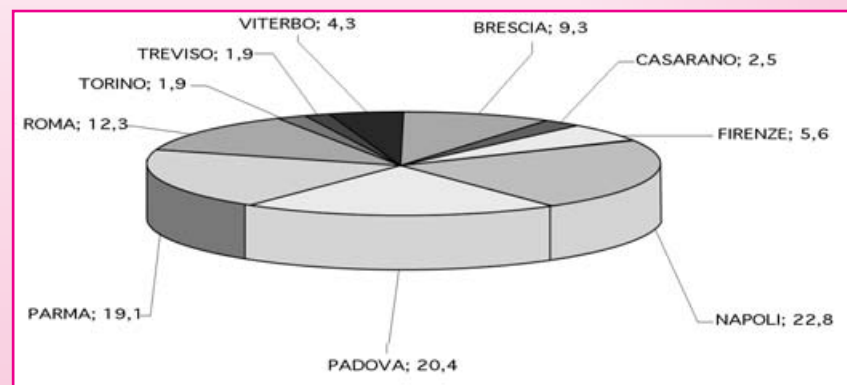


Figura 1 Centri partecipanti allo studio.

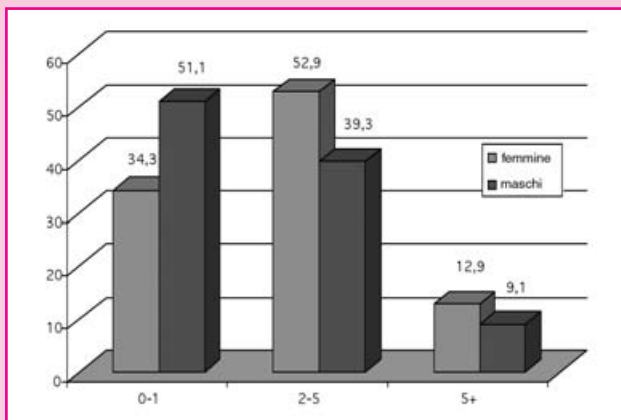


Figura 2 Suddivisione in classi di età dei pazienti reclutati.

pre sottolineata l'importanza delle lesioni esofagee di tipo circonfenziale. La classificazione adottata durante questo studio è indicata nella Tabella 1: il riconoscimento di lesioni che possano interessare l'intera circonferenza del lume esofageo rappresenta un aspetto fondamentale in quanto modifica la prognosi (possibile evoluzione stenotica) e quindi l'approccio terapeutico, oltre al periodo di degenza ed alle modalità di follow-up clinico ed endoscopico.

La diagnosi endoscopica di gravi lesioni (grado III) è stata evidenziata nel 12% dei bambini (19/162 bambini). La totale assenza di sintomi e segni clinici alla prima osservazione sembra avere valore predittivo positivo di 0.03, con un rischio molto basso di presentare gravi lesioni esofagee. Lesioni di grado III in pazienti totalmente asintomatici sono state repertate solo in due casi; da segnalare che in entrambi i pazienti l'ingestione della sostanza caustica era avvenuta da una bottiglia che di solito contiene acqua e nella quale era stato travasato il caustico (ingestione "pseudovolontaria"). In tali casi l'ingestione di caustico è più abbondante con maggiore rischio di lesioni.

Da una preliminare analisi dei dati ricavati da questo studio è possibile concludere che in pazienti con sospetta ingestione di sostanze caustiche ed asintomatici, **l'endoscopia delle vie digestive può essere evitata** in quanto è probabile che la **quantità di sostanza ingerita è minima** e quindi la possibilità di evidenziare gravi lesioni esofago-gastriche è estremamente bassa; appare comunque necessario fare una attenta anamnesi e qualora vi sia il

dubbio che il paziente abbia ingerito una notevole quantità di caustico (ingestione volontaria o "pseudovolontaria"), è utile eseguire valutazione endoscopica.

Per quanto concerne i pazienti sintomatici, il rischio specifico di lesioni esofagee gravi sembra essere proporzionale all'entità dei sintomi e la presenza di almeno 3 o più sintomi è altamente predittiva di probabili alterazioni della mucosa esofagea. La presenza di lesioni orofaringee e vomito sembra presentare un valore predittivo positivo basso ma non trascurabile per lesioni esofagee di grado III, mentre sintomi più gravi quali la dispnea e l'ematemesi

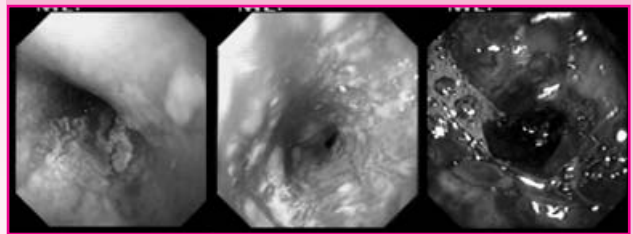
si sono spesso associati a gravi danni esofagei e conseguente aumentato rischio di evoluzione in stenosi. La valutazione endoscopia è quindi fortemente raccomandata in tutti i pazienti pediatrici sintomatici.

I dati dello studio con l'elaborazione statistica sono riassunti nella Tabella 2.

L'analisi completa e definitiva dei risultati di questo studio multicentrico verrà presentata nel corso del prossimo Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica (Firenze, 28-30 Settembre 2007) e nell'ambito del Congresso Nazionale della SIGENP (Roma, 18-20 Ottobre 2007).

Tabella 1
Classificazione
dei quadri endoscopici

Grado	Quadro endoscopico	Estensione delle lesioni
0	Nessuna lesione	
I	Eritema	
II a	Pseudomembrane	Settoriale
II b	Ulcera/Necrosi	Settoriale
III a	Pseudomembrane	Circonfenziale
III b	Ulcera/Necrosi	Circonfenziale



Lesioni IIA, IIIA e IIIB

Tabella 2

Sintomi	Grado III	VPP (Valore Predittivo Positivo)	P value
Nessun sintomo	2/70	0.03	0.002
≥1 segni o sintomi	17/92	0.18	0.005
≥2 segni o sintomi	13/48	0.27	0.0001
≥3 segni o sintomi	9/19	0.47	0.0001
Lesioni orofaringee	14/69	0.20	0.003
Vomito	8/35	0.23	0.03
Scialorrea	12/42	0.29	0.0002
Disfagia	4/9	0.44	0.02
Dispnea	2/3	0.67	0.04
Ematemesi	3/6	0.50	0.02



Date da ricordare

con il patrocinio di





**XIV
CONGRESSO
NAZIONALE
SIGENP**

LA GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA: TRA RICERCA E CLINICA

**Roma, A tahotel Villa Pamphili
18-20 ottobre 2007**

CORSI PRECONGRESSUALI
 corso post-graduato di gastroenterologia pediatrica
 Endoscopia terapeutica e live endoscopy
 Roma, 17 ottobre 2007

Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria



Pisa, Palazzo dei Congressi, 26-29 Settembre 2007

www.sip2007.com

Segreteria Organizzativa

ECON Srl
 Via della Moscova, 16
 20121 Milano
 Tel. 0229005745
 Fax 0229005790
 e-mail: econ@econcongressi.it
www.econcongressi.it

31 gennaio, 1-2 febbraio 2008
 Padova

**2° workshop nazionale di endoscopia
 e gastroenterologia pediatrica**





 in collaborazione con  

Formazione e training in endoscopia digestiva pediatrica
 Main topic: endoscopia del colon

Organizzazione e funzionamento ambienti e sale endoscopiche

Come si archiviano le immagini in endoscopia e come si prepara un referto

Tutte le sessioni saranno organizzate attraverso video clinical cases, discussione di protocolli comportamentali e flow-charts diagnostico operative. Sarà prevista un'intera giornata di endotraining su manichini e simulatori con tutors esperti.

N° massimo di iscrizioni : 60

Verranno proposte tariffe agevolate di iscrizione per soci SIGENP, SICP, SIED

Per l'evento verrà richiesto l'accreditamento ECM per la figura professionale del medico.

RESPONSABILE DELL'EVENTO
 Graziella Guariso



Probiotici nella prevenzione dell'enterocolite necrotizzante nei neonati pretermine con peso molto basso. Review sistematica dei trials randomizzati controllati

*Deshpande G, Rao S, Patole S.
Lancet 2007;369:1578-80*

Background. Recenti clinical trials suggeriscono che la supplementazione con probiotici riduce il rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati pretermine. In questo articolo gli autori effettuano una revisione sistematica di trials clinici controllati sull'efficacia e la sicurezza di qualsiasi tipo di supplementazione con probiotici (iniziata entro i primi 10 giorni di vita e prolungata per più di 7 giorni) nel prevenire l'enterocolite necrotizzante (di stadio 2 o superiore) nei neonati pretermine (< 33 settimane di gestazione) di peso alla nascita molto basso (< 1500 g).

Metodi. Gli autori hanno analizzato, utilizzando la strategia di ricerca

standard del Cochrane Neonatal review Group, tutti gli articoli disponibili fino al novembre 2006 in Medline, Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, CINAHL database.

Risultati. Sette dei 12 clinical trials individuati (pazienti valutati: 1393) sono stati inclusi nella revisione. Un rischio più basso di enterocolite necrotizzante è stato osservato nei pazienti trattati con probiotici (rischio relativo 0.36, 95% CI 0.20-0.65) rispetto al gruppo controllo. Il rischio di sepsi non differiva significativamente fra i due gruppi (0.94, 0.74-1.20). Il rischio di morte era ridotto nei pazienti trattati con probiotici (0.47, 0.30-0.73). Il

tempo necessario al raggiungimento di una nutrizione completa era significativamente più breve nel gruppo trattato con probiotici (differenza media -2.74 giorni, 95% CI -4.98 a -0.51) rispetto ai controlli.

Conclusioni. I probiotici riducono il rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati pretermine con meno di 33 settimane di gestazione. Tuttavia la sicurezza a breve e lungo termine dell'uso dei probiotici in questi pazienti deve essere valutata in trials più ampi. La discussione rimane aperta su dose, durata, e tipo di probiotico (specie, ceppo, singolo o miscele, vivi o uccisi) da utilizzare per la supplementazione.

Dietary macronutrient intake during the first 10 years of life in a cohort of Italian children

*Verduci E, Radaelli G, Stival G, Salvioni M, Giovannini M, Scaglioni S.
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;45:90-5*

Background. L'obesità in età pediatrica ha raggiunto proporzioni epidemiche, con un proporzionale incremento di gravi condizioni di comorbidità quali il diabete di tipo 2 in età giovanile ed un incremento di incidenza in età adulta di iperlipidemia, ipertensione, aterosclerosi, cancro e disordini alimentari. Recentemente grande attenzione è stata rivolta al ruolo della composizione della dieta nella prevenzione dell'obesità. Gli autori descrivono le caratteristiche dell'apporto dietetico di energia e macronutrienti nei primi 10 anni di vita in un campione di bambini italiani sani.

Metodi. Sessantuno bambini sani

sono stati seguiti dalla nascita ai 10 anni di vita. I parametri antropometrici erano misurati a 1, 5, 8 e 10 anni di età; agli stessi intervalli le abitudini alimentari erano valutate utilizzando un questionario standardizzato.

Risultati. Se comparata con i livelli di assunzione raccomandati in Italia (LARN), la dieta dei bambini studiati aveva un maggiore contenuto proteico ad ogni età, un maggiore contenuto lipidico a partire dall'età di 5 anni in poi e un maggiore apporto energetico a 5 anni di età. A 1 anno di età l'apporto medio (SD) di proteine, carboidrati e lipidi espressi come percentuale delle

calorie totali era 20% (\pm 3%), 48% (\pm 7%) e 34% (\pm 5%), rispettivamente. Una significativa differenza era riscontrata tra maschi e femmine nell'andamento longitudinale dell'apporto di energia ($P < 0.0001$) e carboidrati ($P < 0.0001$). L'andamento longitudinale individuale dell'apporto dietetico si modificava nel tempo per l'apporto calorico totale ($P < 0.0001$), per l'apporto di ogni tipo di macronutrienti ($P < 0.0001$), e per l'indice glicemico globale ($P = 0.05$). A 10 anni di età il 24.6% (n.ro = 15) dei bambini era in sovrappeso. Di questi, nessuno era in sovrappeso a 1 anno di età, 12 (80%) lo diventavano tra 1 e 5 anni di età, 3 (20%) tra 5 e 8 anni di età. Il



tasso di sovrappeso nei bambini con (n.ro = 37) e senza (n.ro = 24) genitori in sovrappeso era 32.4% e 12.5% rispettivamente (OR 3.4, 95% CI 0.8–13.5). I bambini in sovrappeso

all'età di 10 anni assumevano all'età di 1 anno una maggiore percentuale di proteine e una minore percentuale di carboidrati rispetto a quelli normopeso.

Conclusioni. Sebbene l'apporto calorico totale fosse in accordo con i valori consigliati, i bambini studiati assumevano una dieta iperlipidica ed iperproteica.

Eosinophilic Esophagitis Disease in Children from West Virginia: A Review of the Last Decade (1995-2004)

Gill R, Durst P, Rewalt M, Elitsur Y.

Am J Gastroenterol 2007 Jun 15; [Epub ahead of print]

Background. L'esofagite eosinofila è una patologia emergente nella medicina dell'adulto ed in pediatria. L'incidenza e la prevalenza della malattia nei bambini è ancora largamente non nota. Gli autori esaminano i referti endoscopici di pazienti pediatrici osservati negli ultimi 10 anni in un centro gastroenterologico di terzo livello.

Metodi. Analisi retrospettiva di tutte le procedure di endoscopia del tratto digerente superiore eseguite fra il 1995-2004; di queste un quarto (25%) per ogni anno era selezionato a caso per essere sottoposto a riva-

lutazione istologica del numero di eosinofili presenti nei campioni istologici prelevati. La diagnosi di esofagite eosinofila era posta in presenza di un numero di eosinofili superiore a 15/hpf nei campioni esofagei. Erano inoltre valutati i sintomi, l'aspetto endoscopico, ed il trattamento in caso di esofagite eosinofila.

Risultati. Erano valutate un totale di 1.424 procedure endoscopiche, di queste erano analizzati 355 campioni biopsici esofagei. La diagnosi di esofagite eosinofila era posta in 44 casi. Il tasso di prevalenza di esofagite eosinofila era di 0.73/10.000

bambini. Risultati assimilabili erano trovati anche quando il limite per la diagnosi era di 20 eosinofili/hpf. Il dolore addominale (55%), il vomito (43%), e la piroisi (39%) erano i sintomi di esordio più comuni; un aspetto endoscopico caratteristico era riscontrato solo nel 11% dei pazienti.

Conclusioni. Il tasso di esofagite eosinofila nella popolazione pediatrica analizzata è basso. Studi prospettici sono necessari per valutare la reale prevalenza e l'incidenza dell'esofagite eosinofila in età pediatrica.



GESTIONE DELLA CALCOLOSI DELLA COLECISTI IN ETÀ PEDIATRICA

Claudia Della Corte

Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II"

Epidemiologia. La calcolosi della colecisti è comunemente considerata una patologia rara in età pediatrica. Tuttavia negli ultimi anni è stato registrato un sensibile incremento dei casi di colelitiasi, dovuto probabilmente all'estensivo uso dell'ecografia addominale in età pediatrica. In studi effettuati intorno alla fine degli anni '80, nei quali i pazienti erano selezionati sulla base della sintomatologia clinica iniziale, è riportata una frequenza di colelitiasi dello 0.13%-0.22%. In un successivo studio di popolazione condotto da Wesdorp nel 2000 su 4200 bambini sottoposti per svariati quesiti clinici ad ecografia dell'addome, la prevalenza della calcolosi della colecisti riportata è di 1.9% (1).

Gestione. A fronte di tale incremento di prevalenza in età pediatrica mancano ancora oggi linee guida sulla gestione della colelitiasi. Negli **adulti** invece la storia naturale della calcolosi è ben nota. È stato stimato che per l'età adulta il tasso di conversione dalle forme asintomatiche a quelle sintomatiche oscilla tra l'1% e il 4% per anno; il rischio di sviluppare complicanze è invece inferiore allo 0.8% per anno (2). Inoltre è stata evidenziata una caratteristica associazione tra calcolosi sintomatica e sviluppo di complicanze, visto che il tasso di incidenza di eventi sfavorevoli è maggiore in tali forme rispetto a quelle silenti (3). Questi dati hanno condotto alla formulazione di **linee guida universalmente accettate per il management della colelitiasi in età adulta** che prevedono:

- un atteggiamento conservativo di vigile attesa per i casi asintomatici;
- indicazione all'intervento chirurgico di colecistectomia nei pazienti sintomatici ed in quelli asintomatici appartenenti a gruppi a maggiore rischio di sviluppare cancro della colecisti (storia familiare positiva per carcinoma colecistico, colecisti calcifica o "a porcellana") (4).

In **età pediatrica** la calcolosi della colecisti è spesso **asintomatica**; nel 40% dei casi infatti i calcoli, clinicamente si-

lenti, vengono riscontrati occasionalmente in una ecografia dell'addome eseguita per motivi non correlati alla litiasi. I **pazienti sintomatici** possono invece presentare un **quadro clinico** assai vario:

- **colica biliare** associata spesso ad ittero, nausea e vomito. Il dolore è descritto come improvviso, generalmente localizzato in epigastrio o in ipocondrio destro, talora irradiato alla spalla omolaterale e al dorso;

- **sintomatologia biliare cronica**, intesa come un dolore addominale aspecifico, spesso localizzato in epigastrio o in ipocondrio destro, associato a nausea, vomito, senso di sazietà precoce ed intolleranza ad alcuni cibi (soprattutto grassi e latte e derivati);

- in rari casi la calcolosi può esordire clinicamente con una delle sue **complicanze**, quali **colecistite**, **pancreatite** o **colangite**.

Sebbene nella maggior parte dei casi la calcolosi della colecisti nei bambini sia idiopatica, sono stati identificati vari **fattori di rischio** (Tabella 1). È pertanto necessario ricercare nei bambini con colelitiasi attraverso una anamnesi accurata ed alcuni esami di laboratorio (Tabella 2) la presenza di possibili condizioni predisponenti.

Terapia. Per quanto concerne la terapia della calcolosi della colecisti in età pediatrica tre sono gli approcci attualmente disponibili: una **terapia medica con acido ursodesossicolico (UDCA)**, la **colecistectomia** per via laparoscopica o laparotomica oppure un **atteggiamento attendista** di vigile attesa con controlli clinico-strumentali periodici (**wait and see management**).

- **UDCA.** La terapia con **UDCA** è **ben documentata in età adulta** ed è raccomandata solo in un definito subset di pazienti sintomatici con calcoli radiotrasparenti di diametro inferiore ai 5 mm (5). Al contrario sono disponibili solo pochi dati riguardanti l'utilizzo dell'acido ursodesossicolico nei bambini con calcolosi della colecisti e mancano criteri di selezione dei pazienti da trattare. Sulla base dei dati finora disponibili per l'età pediatrica, l'UDCA si è dimostrato inefficace nel determinare la dissoluzione dei calcoli ed inoltre è stato osservato un elevato tasso di ricorrenza della litiasi dopo una prima dissoluzione. Un aspetto importante della terapia con acido ursodesossicolico emerso da questi studi è la sua documentata efficacia sulla sintomatologia dolorosa indipendentemente dalla dissoluzione ecografica dei calcoli (6).

- **Chirurgia.** La **colecistectomia per via laparoscopica** rappresenta oggi una tecnica efficace e sicura anche in età pediatrica, considerato il basso tasso di complicanze ed il miglior decorso post-operatorio dei piccoli pazienti rispetto all'approccio laparotomico (ridotto do-



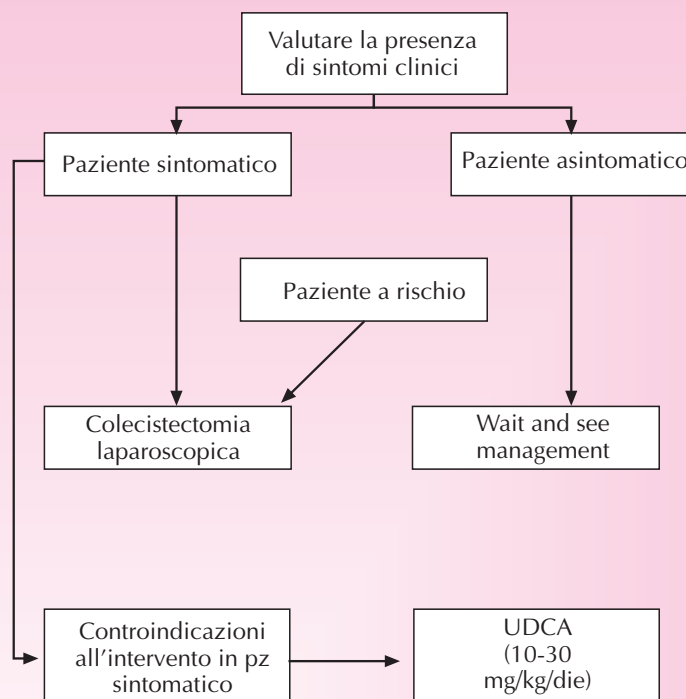
Tabella 1
Fattori di rischio per colelitiasi in età pediatrica

- Malattie emolitiche
- Familiarità per colelitiasi
- Obesità
- Digiuno prolungato
- Bassi livelli di HDL, ipertrigliceridemia
- Nutrizione parenterale totale
- Malattie croniche epatobiliari
- Morbo di Gilbert
- Sindrome di Down
- Patologie o resezioni ileali
- Fibrosi cistica
- Terapia con ceftriaxone
- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Chirurgia addominale
- Deficit di IgA



Tabella 2
Esami di laboratorio

- Emocromo con reticolociti, sideremia, transferrina, ferritina, striscio periferico
- In caso di sospetta malattia emolitica approfondire lo screening emolitico con: resistenze globulari osmotiche, G6PD, PK, elettroforesi dell'Hb, aptoglobina e test di Coombs
- Test del sudore
- Ig sieriche
- Indici di necrosi epatocitaria e di protidosintesi
- Indici di colestasi
- Amilasemia, Lipasemia
- Glicemia, Colesterolemia e Trigliceridemia



Pseudoliti da ceftriaxone

È stato descritto che la terapia antibiotica con ceftriaxone può determinare la comparsa di sabbia biliare e/o calcolosi della colecisti (pseudoliti) nel 17%-26% dei casi. La pseudoliti da ceftriaxone compare in media dopo 9 giorni (range, 4-22 giorni) dall'inizio della terapia antibiotica, decorre nella maggior parte dei casi in maniera asintomatica e va incontro a risoluzione spontanea dopo circa 15 giorni dalla sospensione del farmaco (range, 3-63 giorni). (Biner B et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound* 2006;34:217-222).

La calcolosi fetale

La calcolosi fetale rappresenta una condizione estremamente rara, la cui frequenza stimata in uno studio italiano sembrerebbe essere dello 0.4%. La diagnosi ecografica viene generalmente posta nel terzo trimestre di gravidanza (con un picco tra la 36^a e la 38^a settimana). Non sono stati finora identificati fattori di rischio correlati con lo sviluppo di colelitiasi fetale e la sua patogenesi non è ancora nota. Dal punto di vista clinico, la calcolosi fetale è del tutto asintomatica e va generalmente incontro a risoluzione spontanea nel corso dei primi mesi o al massimo del primo anno di vita. È pertanto raccomandato di seguire il bambino nel tempo con un programma di follow-up clinico-strumentale. (Suma V et al. Fetal gallstones: sonographic and clinical observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:439-41).

lore addominale nel post-operatorio con conseguente minor impiego di farmaci antidolorifici, assenza di cicatrici sulla parete addominale, ridotto tempo di degenza con un più rapido ritorno alle normali attività quotidiane) (7-8).

Sulla base degli studi finora disponibili e dei dati emersi dallo studio multicentrico condotto in ambito SIGENP sulla gestione della calcolosi della colecisti nei bambini italiani (attualmente in fase di sottomissione), riportiamo una proposta di **flow-chart per la gestione terapeutica del bambino con colelitiasi**.

Innanzitutto i pazienti dovrebbero essere distinti in **due gruppi** sulla base della sintomatologia clinica presentata: sintomatici ed asintomatici.

✓ Per i **pazienti asintomatici**, considerato il basso tasso di complicanze osservate e la storia naturale favorevole descritta negli adulti, raccomandiamo un **“wait and see” management** con controlli clinico-laboratoristici e strumentali periodici.

✓ Per i **pazienti sintomatici**, invece, tenuto conto del basso tasso di complicanze osservate, la **colecistectomia laparoscopica** in elezione sembra essere l'approccio terapeutico migliore.

L'**acido ursodesossicolico** non dovrebbe essere utilizzato considerata la sua inefficacia nel determinare la dissoluzione della litiasi e l'elevato tasso di ricorrenza dei calcoli associato all'utilizzo di tale farmaco. L'impiego dell'UDCA dovrebbe invece essere considerato nei pazienti sintomatici con controindicazione alla chirurgia al fine di migliorare la sintomatologia clinica.

REFERENZE

- 1) Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A, Aronson D, van der Blij F, Taminiau J. Clinical presentation and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:411-417.

- 2) Vauthey JN, Saldinger PF. The natural history of gallstones and asymptomatic gallstones. In: Blumgart LH, Fong Y, eds. *Surgery of the liver and biliary tract*. 3 ed. Saunders WB; 2000:643-649.
- 3) Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993;119:606-619.
- 4) Patient Care Committee, Society for Surgery of the Alimentary Tract. Treatment of gallstone and gallbladder disease. *J Gastrointest Surg* 2004;8:363-364.
- 5) Strasberg SM, Clavien PA. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 1990s. *Hepatology* 1992;16:820-839.
- 6) Gamba PG, Zancan L, Midrio P, Muraca M, Vilei MT, Talenti E, Guglielmi M. Is there a place for medical treatment in children with gallstones? *J Pediatr Surg* 1997;32:476-478.
- 7) Mattioli G, Repetto P, Carlini C, Granata C, Montobbio G, Cagnazzo A, et al. Medium-term results after cholecystectomy in patients younger than 10 years. *Surg Endosc* 2001;15:1423-1426.
- 8) Kim PC, Wesson D, Superina R, Filler R. Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in children: which is better? *J Pediatr Surg* 1995;30:971-973.

Bollettino SIGENP

The Bulletin of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Organo Ufficiale della Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica

Volume XV – Agosto 2007 – N. 2

Rivista quadrimestrale

Direttore Scientifico Raffaele Iorio

Assistenti alla Direzione:
Mariangela D'Ambrosi (Napoli)
Antonietta Giannattasio (Napoli)
Francesco Cirillo (Napoli)
Emanuele Nicastro (Napoli)
Claudia Della Corte (Napoli)

Comitato editoriale

Commissione Editoria SIGENP
Mauro Cinquetti (Verona)
Maria Grazia Clemente (Cagliari)
Massimiliano Paganelli (Roma)
Claudio Romano (Reggio Calabria)
Angela Ornella Sepe (Napoli)

Assistente di Redazione:
Lucia Cavestri

Progetto grafico:
Lorena Merchione, Dora Soricelli

Direttore Responsabile Pietro Vajro (Napoli)

Consiglio Direttivo SIGENP

Presidente	<i>Luigi Maiuri</i>
Vice Presidente	<i>Riccardo Troncone</i>
Segretario	<i>Angelo Campanozzi</i>
Tesoriere	<i>Giuseppe Castellucci</i>
Consiglieri	<i>Carlo Agostoni</i> <i>Luigi Dall'Oglio</i> <i>Giuliano Lombardi</i> <i>Stefano Martelossi</i>
Revisori dei Conti	<i>Matilde Marcellini</i> <i>Luigi Corvaglia</i>

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica

Raffaele Iorio
Dipartimento di Pediatria
Università di Napoli "Federico II"
Via S. Pansini 5, 80131 Napoli
Tel.: 081/7464337
Fax: 081/5451278
e-mail: riorio@unina.it

Edizione – **EdiSES s.r.l.**
Via Nuova S. Rocco 62/A Napoli
Registrazione del Tribunale di Napoli
n. 4494 del 1 febbraio 1994

Come si diventa soci della SIGENP

L'iscrizione alla SIGENP come socio è riservata a coloro che, essendo iscritti alla Società Italiana di Pediatria, dimostrano interesse nel campo della Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica.

I candidati alla posizione di soci SIGENP devono compilare una apposita scheda con acclusa firma di 2 soci presentatori. I candidati devono anche accludere un curriculum vitae che dimostra interesse nel campo della gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica.

Il sottoscritto _____, in regola con il pagamento della quota associativa della Società Italiana di Pediatria, chiede di essere accettato come socio SIGENP nella seguente categoria:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> socio ordinario | <input type="checkbox"/> socio aggregato |
| <input type="checkbox"/> socio onorario | <input type="checkbox"/> specializzando |

Allega CV che dimostra il suo interesse in gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica.

Data _____

Cognome _____ Nome _____

Dip/Ist/Div/Unità _____

Indirizzo: via _____

città _____ cap _____

Si prega inviare la corrispondenza al seguente indirizzo:

via _____

città _____ cap _____

tel _____ fax _____

E-mail _____

Socio presentatore _____

Socio presentatore _____

LA QUOTA ASSOCIATIVA ANNUA È DI 60 €

SPECIALIZZANDI: iscrizione SIGENP gratuita

✉ **Per eventuale corrispondenza o per l'iscrizione alla SIGENP contattare il Segretario SIGENP:**

Dott. Angelo Campanozzi
Clinica Pediatrica, Policlinico "Ospedali Riuniti",
Via Luigi Pinto, 71100 Foggia.
Tel e Fax: 0881 733718.
E-mail: a.campanozzi@unifg.it.

NUOVA FORMULA
MIGLIOR GUSTO

Nutramigen*

NUTRAMIGEN 2 LGG,

- nuova formula
- miglior gusto
- maggior apporto di calcio



Per lo svezzamento del bambino allergico dal 6° mese di vita
e come sostituto del latte dopo i 12 mesi



Il mancato rispetto delle istruzioni per la preparazione dell'alimento, contenute nell'etichetta del prodotto, può essere dannoso per la salute del lattante. La scelta del latte più adatto per il bambino deve essere sempre consigliata dal Pediatra.

Nutramigen 2 LGG deve essere usato sotto il controllo del Pediatra. Questa informazione è strettamente riservata ai signori Medici.

