

MANUALE DI INFETTIVOLOGIA NEONATALE

a cura di Ilaria Stolfi e Roberto Pedicino

Gruppo di Studio di Infettivologia Neonatale della Società Italiana di Neonatologia Coordinatore: Mauro Stronati



GASTROENTERITI INFETTIVE

G. Caramia*, E. Ruffini**, P. Salvatori**

*Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia Azienda Specializzata Materno Infantile "G. Salesi" - Ancona **U.O. Pediatria-Neonatologia - Azienda Ospedaliera - Ascoli Piceno

INTRODUZIONE

Le gastroenteriti infettive sono la principale causa di diarrea acuta nella prima settimana di vita. Sono normalmente di breve durata ed autolimitante, tuttavia in alcuni neonati può determinare una certa morbilità ed essere potenzialmente pericolosa per altri.

Epidemiologia

A dispetto degli importanti progressi della medicina fatti negli ultimi anni, la mortalità delle gastroenteriti rimane elevata; circa 2 milioni di bambini (la quasi totalità residenti nei paesi in via di sviluppo) ogni anno muoiono per questa patologia. L'incidenza delle gastroenteriti è massima nell'età compresa tra 6 e 24 mesi e nei paesi industrializzati, a differenza di quelli in via di sviluppo, la patologia è responsabile solo di una elevata morbilità. Negli USA determina 220.000 ricoveri ospedalieri/anno nei bambini di età inferiore a 5 anni e il 20% delle visite pediatriche nei bambini di età inferiore ai 2 anni. La mortalità neonatale globale per gastroenterite è del 2,8% pari a oltre 100.000 neonati/anno ed è tra le principali cause di mortalità in questa fascia d'età. Nei paesi in via di sviluppo la percentuale di mortalità può arrivare al 4%, in particolare in Africa e nei paesi musulmani.

Quando la patologia interessa neonati con peso neonatale molto basso (<1500 gr), il rischio di mortalità è 100 volte superiore a quella dei neonati di basso peso o di peso adeguato (> 1500 gr). La relativa ridotta incidenza della patologia nei neonati è la conseguenza di diversi fattori: l'allattamento al seno e la pratica universale di partorire a domicilio nei villaggi rurali e, nelle aree tecnologicamente avanzate, il miglioramento degli standard educazionali, sanitari e delle cure mediche. Infatti, la maggiore incidenza delle infezioni gastrointestinali neonatali si riscontra nei sobborghi urbani poveri dove sono state perse le vecchie abitudini protettive, senza poter acquisire i vantaggi della popolazione benestante.

A tutt'oggi non vi è una unanime definizione di diarrea in epoca neonatale. Infatti alcuni definiscono diarrea acuta la comparsa di feci ad elevato contenuto di acqua, circa 10 ml/kg/die in più del valore normale, con più di 4-5 scariche al giorno mentre un recente studio ha definito la diarrea neonatale la presenza di 8 o più scariche al giorno associate ad una modificazione della consistenza con eventuale presenza di muco-sangue.

Diversi fattori legati all'ospite provvedono alla protezione contro le infezioni gastrointestinali. I neonati sono molto suscettibili alle infezioni enteriche nei primi giorni di vita per la ridotta risposta immunitaria locale e sistemica, la mancata acquisizione di una adeguata flora intestinale e la ridotta acidità gastrica. Ancora incerto è il ruolo protettivo nel neonato della motilità gastrica e del muco intestinale. Altri fattori esterni contribuiscono all'equilibro dell'ecosistema intestinale: la nutrizione, la modalità del parto, le abitudini igieniche e l'uso di antibiotici nella madre e nel neonato e di pre o probiotici nel neonato.

Le infezioni gastrointestinali nel neonato possono essere isolate o in corso di una epidemia.

Numerosi sono i patogeni responsabili di diarrea neonatale: virali, batterici, protozoari e micotici come riportato nella tabella che segue.

Tabella 1. Agenti eziologici delle diarre neonatali

Batteri	Virus	Miceti	Parassiti		
Invasivi	Rotavirus	Candida spp	Giardia species		
E. Coli enteroinvasivo	Adenovirus		Cryptosporidium spp		
E. Coli enteroemorragico	Calicivirus		Entamoeba organisms		
E. Coli enteropatogeno	Norovirus				
Shigella spp	Sapovirus				
Salmonella spp	Astrovirus				
Campylobacter spp	Enterovirus				
Yersinia spp					
Aeromonas spp					
Plesiomonas spp					
Enterotossigeni					
E. coli enterotossigeno					
Clostridium perfringens					
Cholera spp					
Vibrio spp					
Batteri tossici					
Clostridium difficile					

Alcuni germi vengono riscontrati ormai quasi unicamente nei paesi in via di sviluppo, tra questi ricordiamo la *Shigella spp*, il *Vibrio Cholerae* e le infestazioni protozoarie.

La modalità di trasmissione può essere verticale, ma nella maggior parte dei casi è orizzontale. Gli agenti patogeni più frequentemente acquisiti durante il passaggio attraverso il canale del parto sono rappresentati da *E. coli enteropatogeni, Salmonella* ed *Enterovirus*. La maggior parte delle infezioni materne sono asintomatiche. Seppur raramente il passaggio del germe può avvenire anche per via transplacentare in corso di batteriemia.

La trasmissione orizzontale può avvenire attraverso contatto diretto con i fratelli, i genitori o il personale sanitario, in corso di microepidemie. Inoltre sono segnalati alcuni casi di trasmissione mediante l'ingestione di latte di formula o acqua contaminata. Portatori asintomatici di germi quali Salmonella, E. coli enteropatogeno, Campilobacter o Enterovirus possono trasmettere questi patogeni. Spesso il caso indice dell'epidemia nei nidi è rappresentato da un neonato asintomatico che a sua volta infetta altri neonati o il personale sanitario. Alcuni agenti infettivi virali, quali l'Adenovirus ed il Rotavirus possono essere trasmessi per via aerea. Molte epidemie virali, come quelle da Enterovirus, coincidono con il picco stagionale della malattia.

ANAMNESI

Il riscontro di un'infezione materna in corso di gravidanza'o a termine, la rapida identificazione dell'agente causale ed il precoce ed adeguato trattamento sono di fondamentale importanza per la prevenzione dell'infezione nel neonato. Dopo la nascita, il precoce trattamento e il conseguente isolamento del neonato sono indispensabili per la riduzione del rischio di diffusione dell'infezione.

La presenza di diarrea nei familiari o negli operatori sanitari è un valido aiuto nell'identificazione del germe. L'identificazione del caso indice è inoltre importante per ridurre il rischio di diffusione. Tuttavia, soprattutto nelle infezioni virali (ad esempio da *Rotavirus o Adenovirus*), la facilità di diffusione, la difficile eliminazione ambientale giocano un ruolo importante nella diffusione stessa.

CLINICA NEONATALE

Le manifestazioni cliniche dipendono dalle caratteristiche dell'ospite e dalla virulenza del germe.

Enteriti batteriche

Le enteriti batteriche possono essere classificate in base alla modalità con cui questi determinano la malattia: alcuni batteri invadono direttamente la mucosa intestinale determinando una risposta infiammatoria dell'ospite, altri invece causano la malattia mediate la produzione di tossine. Tale classificazione non è sempre ben

definita in quanto alcuni germi utilizzano entrambi i meccanismi patogeni.

L'infezione neonatale da **Salmonelle spp** è normalmente acquisita attraverso il canale del parto. La madre può essere una portatrice asintomatica. Nell'era preantibiotica, la *Salmonella tiphy* in gravidanza determinava nel 60-80% dei casi aborto, parto prematuro e morte neonatale. Dopo l'introduzione del trattamento antibiotico la prognosi è migliorata. Nei paesi industrializzati l'infezione da Salmonella è causata prevalentemente da Salmonelle non-tiphoidee.

Le salmonelle attraversano la mucosa replicandosi nella lamina propria ed invadendo i linfonodi mesenterici e da questi anche attraverso il circolo ematico possono diffondersi a distanza. Infatti il 3-5% dei neonati possono presentare sintomi extraintestinali. La colonizzazione e l'invasione iniziale avviane probabilmente a livello dell'ileo distale, mentre l'edema della mucosa e la formazione di ascessi criptici avviene nel colon. Il periodo di incubazione è generalmente di 12-48 ore ma in alcuni casi di alcuni giorni. Clinicamente si presenta con feci non formate, mucose con o senza sangue. Tuttavia la produzione di enterotossine può determinare una diarrea acquosa simile a quella colerica.

La Yersinia Enterocolitica attraversa la mucosa intestinale e si replica nelle placche del Peyer. La diarrea da Yersinia può ricordare quella da Salmonella con feci contenenti muco con o senza sangue. Il patogeno veicolato dai fagociti può raggiungere attraverso il circolo ematico dei siti a distanze. Anche la Yersinia può produrre una enterotossina il cui ruolo patogeno è però incerto.

L'infezione da **Campilobacter spp** nei neonati è rara, e la maggior parte sono nati da madre con diarrea da Campilobacter al momento del parto. Il *Campilobacter Fetus* è responsabile, attraverso il passaggio transplacentare di aborto, parto prematuro e batteriemia e meningite.

Il Campilobacter Jejuni ha proprietà invasive determinando ulcerazioni epiteliali e infiltrati infiammatori della lamina propria. L'infezione interessa prevalentemente il colon, l'ileo ed il digiuno. Produce anche un'enterotossina dal ruolo anch'esso incerto. La diarrea è frequentemente associata a sangue ma può essere indistinguibile da altre forme invasive. Sono stati segnalati casi di sepsi per diffusione a distanza.

L'Escherichia coli enteroinvasivo (EIEC) ha proprietà invasive simili alla Salmonella ma la presenza di sangue nelle feci è meno frequente. Può inoltre produrre un'enterotossina responsabile di una diarrea acquosa.

L'Escherichia coli enterotossigeno (ETEC) è il principale agente eziologico delle diarree batteriche in epoca neonatale. Ceppi di ETEC producono tossine termolabili o termostabili. Il patogeno si localizza a livello dell'intestino tenue aderendo alla mucosa, senza invaderla. La tossina termolabile agisce come la tossina colerica producendo una diarrea acquosa, mucosa, senza sangue. Infatti stimola l'adenilatociclasi cellulare che a sua volta inibisce il trasporto di sodio e cloro attraverso la parete

intestinale, determinando un effetto osmotico con richiamo di acqua nel lume intestinale e riduzione delle riserve idro-elettrolitiche. La tossina termo-stabile attiva la guanilato ciclasi, determinando una diarrea secretoria.

Le infezioni da Escherichia coli enteropatogeno (EPEC) ed enteroaggregante (EAEC) determinano diarrea acquosa associata a vomito e febbre conseguente all'adesione batterica e distruzione a carico dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue. L' EAEC colpisce prevalentemente neonati nei paesi in via di sviluppo.

L'Escherichia coli enteroemorragico produce la tossina shiga-like (STEC) causa di necrosi emorragica dei villi senza una sostanziale flogosi essenzialmente a livello del colon.

Il Clostridium difficile produce un'enterotossina A che determina una secrezione di liquidi e una tossina B che causa distruzione cellulare. La crescita di colonie di Clostridium difficile è legata alla pressione selettiva antibiotica. Non vi è evidenza di invasione della mucosa da parte della tossina ma può determinare flogosi della lamina propria e una colite pseudo membranosa nei casi più severi. L'infezione neonatale da Clostridium difficile normalmente si presenta con febbre, diarrea ed irritabilità entro le 48 ore dalla produzione della tossina; tuttavia il neonato, a differenza del bambino più grande e dell'adulto può essere colonizzato dal Clostridium difficile senza evidenza di malattia.

Il Vibrio Cholerae determina diarrea acquosa mediante la produzione della tossina colerica in assenza di invasione della mucosa intestinale.

Altri agenti infettivi possono determinare diarrea nel neonato.

In letteratura vengono inoltre riportati alcuni casi di infezione da Stafilococcus Aureus in neonati con diarrea associata a scarso accrescimento. Il patogeno produce due enterotossine G ed I che determinano un'atrofia dei villi intestinali e sono responsabili della suddetta sintomatologia nelle prime settimane di vita.

L'Aeromonas hydrophila e lo Pleiomonas shigelloides, appartenenti alla famiglia delle Vibronacee possono determinare diarrea acquosa.

La Pseudomonas aeruginosa può colonizzare (0-10%) l'intestino del neonato fin dai primi giorni di vita. Clinicamente può essere asintomatica, determinare colorazione blu-grigiastra delle feci fino alla comparsa di diarrea acquosa profusa associata a vomito e sintomi sistemici.

La Klebsiella, l'Enterobacter ed il Citrobacter sono stati isolati dalle feci di neonati malati ed in alcuni casi associati a patologia intestinale; tuttavia non vi è sufficiente evidenza per definire il ruolo di questi agenti nella patogenesi della patologia intestinale, lo stessi dicasi per lo Streptococco di Gruppo D.

Il Proteus spp e la Providencia, anche se raramente, possono essere responsabili delle infezioni intestinali neonatali.

La tabella 2 riporta le principali complicanze degli enteropategeni batterici.

Tabella 2. Complicanze dei principali batteri enteropatogeni

Patogeno	Complicanze				
Aeromonas spp	Sepsi da gram negativi, sindrome emolitico-uremica				
Campylobacter spp	Batteriemia, meningite, sindrome di Reiter				
Clostridium difficile	Diarrea cronica				
E. coli enteroemor.0157:H7	Colite emorragica, sindrome emolitico-uremica				
Pleiomonas spp	Setticemia				
Salmonella spp	Batteriemia, meningite, osteomielite, miocardite, sindrome di Reiter				
Shigella spp	Convulsioni, perforazione, sindrome di Reiter, sindrome emolitico-uremica				
Vibrio spp	Disidratazione rapida				
Yersinia enterocolitica	Appendicite, perforazione, peritonite, batteremia, sindrome di Reiter				

Enteriti virali

Le enteriti virali, rispetto alle enteriti batteriche, hanno normalmente una prognosi migliore con una ridotta mortalità; tuttavia presentano una elevata morbilità. I virus danneggiano i villi intestinali riducendo la superficie assorbitiva e favorendo la secrezione dalle cripte enteriche. Sono stati descritti casi di epidemie nei reparti di terapia intensiva neonatale da Rotavirus o Enterovirus che si presentano come enterocolite necrotizzante o sintomi simil-NEC: distensione addominale, diarrea con sangue e setticemia secondaria a germi enterici.

Va inoltre ricordato che nei neonati di peso estremamente basso l'enterite virale determina una compromissione della funzione di difesa della barriera mucosale, fattore favorente l'insorgenza di una sepsi secondaria a organismi enterici. Lo sviluppo di test diagnostici rapidi ed altamente sensibili, in particolare la tecnica di Polymerase Chaine Reaction (PCR) o altri test molecolari, ha aumentato l'identificazione delle infezioni virali. Una precoce ed accurata diagnosi di infezione virale permette di ridurre l'uso degli antibiotici ed attuare un rapido isolamento.

Il **Rotavirus** e gli **Enterovirus non polio** (*Enterovirus*, *Echovirus* e *Coxsakie virus*) verranno trattati nei relativi capitoli.

L'Adenovirus infetta direttamente gli enterociti intestinali determinando un danno diretto alle cellule infettate con ipoplasia dei villi ed ipertrofia delle cripte. L'infiltrazione della lamina propria dei villi dimostra la risposta mononucleata dell'ospite. L'infezione da Adenovirus è facilmente trasmissibile. Gli anticorpi materni hanno sicuramente un ruolo protettivo, tuttavia l'infezione può diffondere rapidamente ed essere associata ad una prognosi sfavorevole, soprattutto quando

interessa neonati prematuri o di basso peso. Quindi nel neonato l'infezione può avere un'elevata morbilità e presentarsi con un quadro clinico sovrapponibile a quello dell'infezione batterica. La sintomatologia è caratterizzata da interessamento delle vie aeree superiori ed inferiori e congiuntivite. I sierotipi 40 e 41 sono generalmente gli agenti causali della sintomatologia gastrointestinale. In alcuni casi l'infezione può determinare nel neonato una forma disseminata con polmonite o meningite o encefalite. La diagnosi precoce dell'epidemia può essere resa difficile dal lungo periodo di incubazione, e rendere quindi difficile la limitazione della diffusione dell'infezione nei nidi o nelle unità di terapia intensiva neonatale.

Il Norwalk virus (Norovirus), il Sapporo virus (Sapovirus) e l'Human Astrovirus (Mamastovirus) possono essere responsabili di infezioni sporadiche o occasionalmente di epidemie nei neonati e nei bambini. I Norovirus vengono attualmente ritenuti responsabili del 10-30% delle infezioni gastrointestinali ospedaliere e nei nidi e di aumentano il rischio di enterocolite necrotizzante nelle unità di Terapia Intensiva Neonatale.

Altri agenti virali quali il *Citomegalovirus* e l'*Herpes Virus* possono determinare sintomatologia gastrointestinale come diarrea profusa o colite con ematochezia e perforazione intestinale.

Enteriti micotiche

Il ruolo patogenetico della Candida nella diarrea neonatale è ancora difficile da provare. Tuttavia, neonati, soprattutto se prematuri, in trattamento antibiotico, con cateteri o che hanno subito interventi chirurgici, possono presentare un'infezione disseminata da candida con sintomi intestinali simili a quelli dell'enterocolite necrotizzante.

Enteriti parassitarie

L'Entamoeba istolitica, seppur raramente, in epoca neonatale può determinare coliti fatali o sintomi sistemici. In zone ad alta endemia varie specie di Ameba normalmente colonizzano il tratto gastrointestinale del neonato in modo asintomatico.

La Giardia Lamblia è un germe ad alta infettività; l'infezione è spesso asintomatica; minore è l'età in cui avviene l'infezione più è importante la sintomatologia (diarrea, vomito, inappetenza e scarso accrescimento). Nei paesi in via di sviluppo, un'elevata percentuale di lattanti all'età di 4-6 mesi ha già contratto l'infezione, con sintomi quali diarrea cronica e malassorbimento.

Il Criptosporidium parvum ha una elevata infettività, l'infezione colpisce soprattuttto gli immunodepressi e persone che si recano in zone endemiche e raramente è asintomatica. Sono stati descritti casi di infezione nel primo mese di vita; il passaggio degli anticorpi materni e l'allattamento materno sono un fattore di protezione per il rischio di infezione. Figli di madre infette con immunodepressione possono sviluppare diarrea cronica e malnutrizione.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

E' difficile identificare l'agente eziologico dell'infezione solo mediante segni e sintomi clinici; un'attenta osservazione delle caratteristiche delle feci (tabella 3), la storia clinica della malattia e dei potenziali fattori di rischio ambientali possono essere di supporto nell'orientamento diagnostico.

Tabella 3. Caratteristiche delle feci

	IntestinoTenue	Colon		
Aspetto	Liquide	Mucose e/o con sangue		
Volume	Abbondante	Scarso		
Frequenza	Aumentata	Molto aumentata		
Sangue	+/-	+++		
рН	<5.5	>5.5		
Sostanze riducenti	Positivo	Negativo		
Leucociti fecali	<5/per campo	>10/per campo		
Leucociti ematici	Normali	Possibile leucocitosi		
Microrganismi	Virus	Batteri invasivi		
	Rotavirus	E. Coli (enteroinvasivo, enteroemorragico		
	Adenovirus	Shigella species		
	Calicivirus	Salmonella species		
	Astrovirus	Campylobacter species		
	Norwalk virus	Yersinia species		
		Aeromonas species		
		Plesiomonas species		
	Batteri enterotossigeni	Tossine batteriche		
	E. coli	Clostridium difficile		
	Clostridium perfringens			
	Cholera species			
	Vibrio species			
	Parassiti	Parassiti		
	Giardia species	Entamoeba organisms		
	Cryptosporidium species	•		

Una diarrea acquosa profusa in assenza di muco, pus o sangue indica un malassorbimento o una diarrea secretoria (da agenti non invasivi quali Vibrio Cholera, ETEC ma anche Rotavirus, Adenovirus ed Astrovirus); la presenza di sangue e muco invece sono maggiormente indicativi di un germe invasivo quale Salmonelle, Shigelle, Campylobacter Jejuni e Yersinia Enterocolitica.

La presenza di vomito e febbre in associazione alla diarrea non sono sintomi di ausilio nella diagnosi. Sintomi sistemici (batteriemia, sepsi, diffusione ad altri organi quale polmone, ossa e meningi) possono variamente complicare un'infezione gastrointestinale da Salmonelle, Shigelle, Yersinia e Campylobacter. Tuttavia allo stesso modo un'infezione enterica può essere del tutto asintomatica in corso di epidemie al nido. La stessa infezione da Salmonella e da EPEC possono colonizzare il tratto gastrointestinale senza determinare manifestazioni cliniche. L'isolamento del Clostridium difficile nelle feci del neonato dovrebbe essere interpretato con cautela, anche in presenza di sintomi gastrointestinali.

La presenza di un contatto infetto, la storia di un viaggio in un'area ad alto rischio di infezione, il contatto con animali potenzialmente infetti, l'uso di acqua contaminata possono indirizzare nella diagnosi del germe in causa.

Un quadro diarroico può essere riscontrato anche in alcune rare condizioni patologiche che vengono solo riportate nella tabella 4 per una eventuale diagnosi differenziale.

Tabella 4. Diagnosi differenziale

Atrofia congenita dei microvilli

5			
Disordini enzimatici e metabolici	Difetti anatomici		
Malassorbimento congenito di glucosio-galattosio	Morbo di Hirschsprung		
Deficit congenito disaccaridasi	Linfangectasia intestinale		
(lattasi, saccaridasi-isomaltasi)	Intestino corto		
Malassorbimento secondario di monosaccaridi e	Disordini immunitari primari		
disiccaridasi (interventi gastrointestinali, infezioni, intolleranza alle proteine della soia)	Wiskott-Aldrich syndrome		
Cloridorrea congenita	Displasia timica		
Difetto congenito dello scambiatore Na+/H+	Enteropatia legata ad infezione da HIV-1		
Malassorbimento congenito di acidi biliari	Disordini infiammatori		
	Intolleranza alle proteine del latte vaccino		
Difetto congenito di enterochinasi Fibrosi cistica	Intolleranza alle proteine della soia		
	Enteriti regionali		
Sindrome di Shwachmann	Colite ulcerosa		
Deficit fisiologico dell'amilasi pancreatica	Endocrinopatie		
Acrodermatite enteropatica	-		
M. di Wolman	Ipoparatiroidismo		
Abetalipoproteinemia	Iperparatiroidismo		
Insufficienza surrenalica	Varie		
Ipersecrezione ormonale intestinale	Fototerapia da iperbilirubinemia		
Deficit di Transcobalamina II	Disautonomia familiare		
Tirosinemia ereditaria	Enteropatia familiare		
Malassorbimento di metionina	Diarrea da farmaci (antibiotici, ecc.)		
Atrofia congenita dei microvilli	Enterocolite necrotizzante		

Diagnosi di laboratorio:

- Studio chimico fisico delle feci. Il PH fecale inferiore o uguale a 5,5 o la presenza di sostanze riducenti è indice di intolleranza ai carboidrati, generalmente secondario ad un'infezione virale.
- Esame microscopico delle feci. La presenza di leucociti è suggestivo di un'infezione enteroinvasiva, anche se l'assenza dei leucociti non permette di escluderla. Tuttavia le infezioni mediate da enterotossine (ETEC, Vibrio Cholerae e virus) non presentano leucociti nelle feci.
- Coprocoltura. Diversi terreni di coltura vengono utilizzati per isolare i batteri. Un alto indice di sospetto dato dalla storia clinica, le caratteristiche chimico-fisiche delle feci, gli esami di laboratorio, permette quindi di poter scegliere un appropriato terreno di coltura. In presenza di segni clinici e di leucociti nelle feci è sempre necessario eseguire la coltura per Salmonella, Shigella e Campylobacter. Se non viene eseguita la coprocoltura entro due ore dalla raccolta del campione è necessario conservarlo a 4° C.
- Emocoltura per evidenziare eventuale batteriemia.
- La ricerca delle tossine batteriche mediante studio immunoenzimatico (ELISA).
- La ricerca dell'antigene fecale di Rotavirus viene eseguita mediante studio immunoenzimatico e test di agglutazione su latex; la ricerca dell'antigene fecale di Adenovirus mediante studio immunoenzimatico.
- Polimerase Chain Reaction (PCR) o altre indagini molecolari per la ricerca virale; in particolare su feci per i Norovirus (*Calciviridae*); PCR su feci e sangue per la ricerca degli enterovirus.
- Nel sospetto di un'infezione parassitaria la ricerca delle oocisti o di trofozoiti su feci; la ricerca antigenica su feci mediante studio immunoenzimatico. Lo studio sierologico può essere di ausilio nelle rare infezioni sistemiche.
- In corso di infezioni intestinali da germi enteroinvasivi, si possono avere bassi livelli ematici di albumina ed alti livelli di alfa-1-antitripsina nelle feci, quali indice di estesa flogosi intestinale con protido dispersione.
- La biopsia intestinale è indicata solo nei casi di diarrea cronica o protratta o in quei pazienti in cui la diagnosi non è procrastinabile (ed asempio nei pazienti immunocompromessi).

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Terapia idratante

Il più importante aspetto della terapia delle gastroenteriti in epoca neonatale, indipendentemente dall'età gestazionale, è il mantenimento del bilancio idrico ed elettrolitico che deve essere adeguato in base al contenuto idrico corporeo, molto maggiore quanto più piccolo è il bambino, e al fabbisogno idrico calcolato sul peso neonato-lattante e agli elettroliti sierici (tabelle 5 e 6).

	Prematuro	Neonato	1° anno	3 anni	9 anni	Adulto	
Peso (kg)	1,5	3	10	15	30	70	
Area superficie corporea (m²)	0,15	0,2	0,5	0,6	1	1,7	
Peso Liquidi Corpo (%)	80	78	65	60	60	60	
FEX Extracellulari (%)	50	45	25	20	20	20	

33

40

40

40

40

Tabella 5. Contenuto e distribuzione dei fluidi corporei (FC) secondo l'età

30

Tabella 6. Fabbisogno idrico giornaliero in rapporto alla età

FICC Intracellulari (%)

Bambini < 10 Kg	100 ml/Kg/24 ore
Bambini 11-20 Kg	1.000 ml + 50 ml/Kg/die per ogni Kg sopra a 10 Kg
Bambini > 20 Kg	1.500 ml + 20 ml/Kg/die per ogni Kg sopra a 20 Kg
Adulti	2.000-2.400 ml/die

Uno squilibrio nel contenuto idro-salino del neonato-lattante è responsabile di un quadro clinico strettamente connesso soprattutto con la perdita di liquidi e quindi del peso corporeo, parametro, facilmente rilevabile e non soggetto a personali interpretazioni (tabella 7).

Il neonato deve essere monitorato in modo stretto per verificare lo stato di nutrizione e di idratazione. I neonati con moderata disidratazione o con sospetta infezione da E. Coli enteroemorragico o diarrea ematica o sintomi sistemici devono essere ricoverati.

Poiché il neonato è ad alto rischio di complicanze secondarie, tale parametro deve essere ripetutamente controllato e deve condizionare ed essere il punto di riferimento della terapia reidratante del soggetto.

Spesso l'alimentazione lattea viene temporaneamente sospesa per consentire di mettere a riposo l'intestino mentre viene somministrata reidratazione orale. Fra le numerose soluzioni orali disponibili in commercio quella ideale ha una bassa osmolarità (210-250 mOsm/l) ed un contenuto di sodio di 50-60 mmol/l anche per evitare livelli di sodiemia elevati (tabella 8). La soluzione deve essere somministrata in piccole quantità e ad intervalli frequenti per evitare il vomito. La reidratazione orale iniziale è di 50-100 ml/Kg nelle prime 4 ore.

In caso di insuccesso della reidratazione orale è necessario istituire una reidratazione parenterale con appropriate soluzioni idro-elettrolitiche. Poiché il latte materno contiene numerose sostanze ad azione antibatterica vi sono forti evidenze della letteratura che dimostrano come il continuare l'allattamento al seno porta benefici ai neonati con diarrea.

Tabella 7. Grado di disidratazione e sintomatologia

Sintomatologia	Disidratrazione Lieve	Disidratrazione Moderata	Disidratrazione Grave		
perdita peso	< 5% (3%*)	< 10% (6%*)	> 10-15 % (9%*)		
aspetto generale	attento, agitato	agitato o letargico, irritabile	ipotonico, freddo, cianosi, sonnolento fino al coma		
sete	modesta	moderata	intensa		
colore cute	pallida	grigia	marezzata		
turgore cute	normale	diminuito	nullo		
mucose	asciutte	secche	secche, aride		
occhi	normale	infossati	infossati e alonati		
lacrimazione	presente	assente	assente		
SNC	normale	irritabile	letargico		
fontanella bregmatica	normale	depressa	molto depressa		
respiro	normale	profondo	rapido e profondo		
polso	normale	rapido	tachicardia, piccolo, debole		
t. circolo	< 2 sec.	2-3 sec.	> 3-4 sec.		
p. arteriosa	normale	bassa in ortostatismo	diminuita		
vena giugulare est.	visibile supino	non visibile a meno di compressione	non visibile nemmeno dopo compressione		
urina	lieve calo	scura e oliguria anuria o < 0,5 ml/Kg			
perdita stimata ml/Kg	30-50	60-90	100 o più		

^{*}Perdita di peso nel bambino dopo il primo anno di vita

Se si associa vomito può essere usato un sondino nasogastrico per detendere l'intestino. Qualunque neonato con diarrea deve essere isolato da altri neonati e devono essere prontamente istituite delle corrette misure del controllo delle infezioni.

Una dieta elementare somministrata mediante sondino naso-gatrico può essere di ausilio nelle diarree intrattabili che non rispondono al trattamento standard.

Nelle diarrea acquose a probabile eziologia virale, è risultato efficace il Racecadotril che è un inibitore delle encefalinasi e quindi della ipersecrezione intestinale. Le encefaline sono neurotrasmettitori del tratto gastroenterico che a loro volta attivano i recettori δ-oppiacei con aumento selettivo dell'assorbimento del cloro e inibizione dell'AMP ciclico. Il risultato è una riduzione della secrezione di acqua ed elettroliti senza modificazioni della motilità intestinale. Inoltre l'azione del

Tabella 8. Preparati reidratanti del commercio

	Glucosio mmol/l	Na mEq/i	K mEq/l	Cl mEq/l	HCO ₃ o Citrato mEq/l	mOsm/l	Kcal/l	Aroma	Probiotici
OMS (1984/2002)	110/75	90/75	20	80	30/C. 8-12	311/245	80	no	no
ESPGHAN (1989/97)	74-111	60	20	>25	20	200-250	52-80	no	no
DICODRAL FORTE	111	90	20	80	30	331	80	no	no
DICODRAL 60	90	60	20	37	14 citrato	211	80	banana	no
DICODRAL	111	30	20	40	10	211	80	no	no
FLORIDRAL	83	60	20	37	14 citrato	214	80	banana	LGG 5x10° u.f.c.
GES 60	108	60	20	50	14 citrato	270	80	no	no
IDRAVITA	120	60	20	50	10 citrato	230	80	banana	no
REIDRAX	75	60	20	60	10 citrato	225	60.8	no	no
IDRATON 245	75	75	20	65	10 citrato	245	79.1	arancia	no
Soluzione casalinga	Acqua 1 litro	o, zucche	ro 1 cucc	hiaio (19g	g), sale 1 cuc	chiaino (3g)), bicarbo	onato una j	puntina (0,5g)

Racecadotril avviene solo quando è presente una ipersecrezione e non ha effetto sull'attività secretoria basale. Recenti raeview di studi clinici randomizzati hanno confermato la riduzione della durata della diarrea, della frequenza delle scariche e del volume delle feci. Al momento però non vi sono studi in neonati per cui questo farmaco non può essere somministrato prima del terzo mese di vita.

Terapia antibiotica

Un'appropriata terapia antimicrobica è indicata in base all'agente causale della diarrea e alle condizioni cliniche del neonato. L'uso degli antibiotici non è indicato per le diarree acquose causate prevalentemente dagli agenti virali mentre sarebbe appropriata per le forme sostenute dai batteri date le possibili complicanze sistemiche.

Nelle forme moderate-severe di gastroenteriti da EPEC in corso di epidemia nei nidi, si è dimostrato utile nel ridurre la morbilità, la mortalità ed il tempo di escrezione

l'uso di antibiotici orali quali neomicina, colistina, polimixina o gentamicina. Tuttavia nelle forme complicate e nei pazienti a rischio di patologia disseminata (pazienti malnutriti o debilitati) è consigliato l'uso di antibiotici sistemici.

Di fronte ad una diarrea ematica a cui si associa una instabilità della temperatura, letargia o irritabilità e vomito è indicata la somministrazione di una terapia antibiotica empirica con l'associazione ampicillina o cefalosporine e aminoglicoside (tabella 9). La terapia empirica sarà sostituita da una terapia mirata sulla scorta degli esami colturali per una durata complessiva di 7-10 giorni.

Tabella 9. Gastroenteriti batteriche e Antimicrobici attivi sui germi responsabili

Patogeno	Antimicrobici sensibili	Indicazioni alla terapia			
Aeromonas species	Cefalosporine di III ^, Meropenem, Imipenem	Nelle forme invasive			
Campylobacter species	Azitromicina, Aminoglicosidi, Meropenem	Nelle forme invasive			
C. difficile	Vancomicina o Metronidazolo	La terapia va iniziata solo se la diarrea persiste dopo la sospensione di un'eventuale terapia antibiotica.			
E. coli	Cefalosporine di III^, Aminoglicosidi, Penicilline protette	Se complicanze sistemiche. L'uso degli antibiotici incrementa la probabilità della sindrome emolitico-uremica.			
Plesiomonas species	Cefalosporine di III ^, Meropenem, Imipenem	Nelle forme invasive			
Salmonella species	Ampicillina, Cefalosporine di III^	Per le forme invasive. La terapia prolunga lo stato di portatore. Raccomandato comunque sotto i 3 mesi di età per l'elevata incidenza di batteriemia (3-5 giorni se non vi è batteriemia, altrimenti 10; 4 settimane in caso di coinvolgimento meningeo).			
Shigella species	Ampicillina, Cefalosporine di III^, Azitromicina	Per le forme invasive. Il trattamento riduce la durata della malattia ma non previene le complicanze.			
V. cholerae	Macrolidi	Il trattamento riduce la durata della malattia e previene la disidratazione.			
Yersinia species	Cefalosporine di III^, Aminoglicosidi	Solo nei casi complicati.			

Nelle rare gastroenteriti neonatali sostenute da protozoi la terapia di scelta è sempre il metronidazolo o la paromomicina in quanto altri antiprotozoari, tinidazolo e nitazoxanide, non sono indicati in età neonatale. In particolare:

- Infezioni da Criptosporidium parvum: paromomicina per 3 giorni;
- infezioni da Entamoeba histolytica: per 10 giorni seguiti da paromomicina per 7 giorni;
- infezioni da Giardia Lamblia: metronidazolo per 5 giorni.

Diversi autori hanno descritto l'uso delle immunoglobuline nel trattamento dell'infezione da enterovirus e nella prevenzione della diffusione. Tuttavia sono ancora necessari numerosi studi per raccomandarne l'uso routinario e dovrebbero comunque essere riservate alle forme disseminate. Il Pleconaril è un agente virale attivo verso gli enterovirus, alcuni autori ne hanno dimostrano l'efficacia nei confronti delle infezioni neonatali con sintomi sistemici. Sono però necessari ulteriori studi di conferma.

Probiotici

Altra opzione terapeutica della diarrea acuta in età pediatrica è rappresentata da alcuni probiotici in particolare Lactobacillus GG, Lactobacillus reuteri, Saccaromices Boulardi che in varie indagini cliniche randomizzate contro placebo hanno dimostrato i migliori effetti terapeutici.

E' oramai noto che una fisiologica composizione della flora microbica intestinale è indispensabile per mantenere un adeguato equilibrio della barriera intestinale in quanto questa determina effetti benefici sulla salute. I Probiotici definiti anche "supplementi alimentari" contengono dei microrganismi vivi che, migliorando l'equilibrio microbiologico dell'intestino dell'ospite, hanno effetti benefici sulla salute e, in caso di alcune infezioni diarroiche, riequilibrando l'ecosistema intestinale, ne riducono la durata e la gravità.

Numerosi studi hanno documentato che l'uso di probiotici (in particolare Lactobacillus GG e il Lattobacillus reuteri) in corso di diarrea da Rotavirus determinano una diminuzione della frequenza delle scariche, una riduzione della durata della malattia nonché la durata del ricovero o la severità della malattia.

PREVENZIONE

L'allattamento materno svolge un ruolo protettivo contenendo sostanze antibatteriche quali la lattoferrina, il lisozima, i fagociti, le immunoglobuline secretorie specifiche. Alcuni enzimi inoltre producono componenti ad azione battericida quali ad esempio perossidasi e lipasi sali biliari dipendenti. Ha un'azione antivirale mediante la lattoferrina e prodotti della digestione degli acidi grassi del latte. L'attività antiprotozoaria deriva da acidi grassi liberi, prodotti dalla digestione degli acidi grassi del latte materno. L'azione ligando-specifica della k-caseina inibisce l'adesione dell'Helicobacter pilory alla mucosa gastrica.

Il rischio di sviluppare diarrea si riduce di 14-24 volte nell'allattato al seno. L'allattamento al seno elimina inoltre il rischio di uso di acqua contaminata nella preparazione del latte di formula. L'allattamento al seno influenza l'ecosistema intestinale con una predominanza di bifidobatteri e lattobacilli a discapito dei coliformi, degli enterococchi e dei bacteroides che caratterizzano invece la flora batterica nei neonati allattati con formula. La bassa incidenza di infezioni gastrointestinali nei neonati allattati al seno può essere, in parte, rapportata alla differente microflora tra allattati al seno e con formula.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno indagato il meccanismo d'azione e gli effetti di alcuni ceppi di bifidobatteri e lattobacilli, chiamati probiotici, sul neonato. Questi batteri residenti nell'intestino offrono una resistenza (per competizione o inibizione) alla colonizzazione di altri microbi potenzialmente patogeni. In particolare gli effetti dei probiotici si evidenziano sia sull'immunità innata aspecifica sia su quella acquisita. Nel primo caso promuove la secrezione di mucine che inibisce l'aderenza di batteri patogeni sulla mucosa intestinale, compete ed inibisce la crescita di patogeni intestinali, diminuisce la permeabilità intestinale e migliora l'attività delle cellule natural-killer, dei macrofagi e dei fagociti. Per quanto riguarda gli effetti sull'immunità acquisita aumenta la secrezione cellulare delle IgA, IgG e IgM, aumenta sia nel siero che nel lume intestinale i livelli di IgA secretorie e modula la risposta infiammatoria immune dell'intestino mediante la produzione di citochine. Numerosi autori hanno documentato l'efficacia non solo terapeutica ma anche preventiva dei probiotici nelle diarree ed anche nell'enterocolite necrotizzante. L'uso di formule supplementate con probiotici (in particolare Bifidobacterium lactis e Lactobacillus GG) hanno determinato una riduzione dell'incidenza (fino al 57%) e della severità delle diarree, in particolare da Rotavirus.

L'attenta osservanza delle precauzioni standard da parte del personale delle unità di terapia intensiva neonatale e dei nidi e dei familiari (l'accurata detersione delle mani riduce del 30% i casi di diarrea); l'isolamento dei pazienti infetti ed una precoce diagnosi permette di ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione. Nel caso di infezione da Adenovirus e Rotavirus è necessaria anche la prevenzione della diffusione per via aerosolica.

FOLLOW-UP

Generalmente dopo un episodio acuto di gastroenterite non è necessario un programma di follow-up. Questo andrebbe riservato ai casi complicati da manifestazioni neurologiche o renali o cardiovascolari legate alla disidratazione o a gravi squilibri elettrolitici.

COMMENTO AL PROTOCOLLO

L'aumentata perdita di acqua ed elettroliti nelle feci in corso di diarrea acuta è

l'elemento più importante del quadro clinico e delle complicanze che ne derivano. Il danno ai villi del piccolo intestino determinato o dall'azione diretta o da enterotossine prodotte soprattutto dai virus, e le lesioni infiammatorie ed ulcerative causate da batteri invasivi o dalle loro tossine possono influenzare i processi metabolici enterici e dar luogo, in alcuni casi, anche a quadri patologici extraenterici, quali convulsioni o sindrome emolitico-uremica, come avviene per le tossine del E. coli enteroemorragico e della Shigella. Soprattutto nel neonato e nel lattante, il cui organismo è caratterizzato da un elevato contenuto idrico e da un maggiore fabbisogno idrico giornaliero, l'alterazione a livello del piccolo e grosso intestino dei processi fisiologici che regolano l'equilibrio nell'assorbimento-eliminazione di acqua, elettroliti e sostanze organiche, può determinare, in un lasso di tempo molto breve, gravi conseguenze immediate.

Primo impegno del neonatologo-pediatra è pertanto quello di mantenere un corretto equilibrio idrosalino corporeo e, in base agli aspetti epidemiologici, anamnestici e clinici associare una terapia razionale che, successivamente in base alle varie indagini ed esami colturali, si potrà avvalere dei vari presidi terapeutici oggi disponibili.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Andi LS. Application of probiotics for neonatal enteric disease. J Perinatat Neonat Nurs 2008; 22: 238-243.
- 2. Abzug MJ. Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. Paediatr Drugs 2004; 6:1-10.
- 3. Caramia G, Ruffini E, Fanos V. Infezioni e Farmacoterapia Pediatrica. Biomedia Editore 2007.
- 4. Gelber SE, Ratner AJ. Hospital-acquired viral pathogens in the neonatal intensive care unit. Semin Perinatol 2002; 26: 346-356.
- 5. Guandalini S. Acute diarrhea in children in europe: do we know how to treat it? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 46 Suppl 2: S77-80.
- 6. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 46: S81-S122.
- 7. Murphy C, Hahn S, Volmink J. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18; (4): CD003754.
- 8. Remington JS, Klein JO. Infectious Disease of the fetus and newborn infants. 2006, 6° edizione.
- 9. Saavedra JM. Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action and practical aspects. Nutr Clin Pract 2007; 22: 351-365.
- 10. Tormo R, Polanco I, Salazar-Lindo E, et al. Acute infectious diarrhoea in children: new insights in antisecretory treatment with racecadotril. Acta Pædiatrica 2008; 97:1008-1015.
- 11. Vassallo MF, Walker WA Neonatal microbial flora and disease outcome. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Progra, 2008; 61: 211-224.
- 12. Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 901-904.