

Il benessere gastrointestinale  
nell'infanzia:

# Implicazioni e Gestione dei Disturbi Gastrointestinali



A cura di:  
Yvan Vandenplas  
Thomas Ludwig  
Hania Szajewska



Essential  
Knowledge  
Briefings

WILEY

### Redattori:

Professor Yvan Vandenplas  
Primario del reparto di Pediatria  
Ospedale universitario di Bruxelles  
Libera università di Bruxelles  
Bruxelles, Belgio

Dott. med. Thomas Ludwig  
Scienziato principale, gastroenterologia pediatrica  
Reparto di Fisiologia e nutrizione dello sviluppo  
Danone Nutricia Research  
Utrecht, Paesi Bassi

Professor Hania Szajewska  
Professore e presidente  
Reparto di Pediatria, Università Medica di Varsavia  
Varsavia, Polonia

### Con il contributo di:

Professor Michael Turner  
Professore di Ostetricia e ginecologia  
Centro di riproduzione umana dell'University College di Dublino (UCD)  
Ospedale universitario di Coombe per la salute della donna e del bambino  
Dublino, Irlanda

Professor Léonardo Gucciardo  
Primario di reparto  
Reparto di Ostetricia e medicina prenatale  
Ospedale universitario di Bruxelles  
Libera università di Bruxelles  
Bruxelles, Belgio

© 2015, Wiley Publishing Asia Pty Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

Illustrazione di copertina © Jill Enders 2015. Riproduzione autorizzata.

Jill Enders è una designer grafica tedesca specializzata in comunicazione scientifica e beneficiaria della borsa di studio della Heinrich Hertz Society.

La pubblicazione di questa *Sintesi delle conoscenze essenziali* è supportata da un finanziamento ai fini didattici senza restrizioni concesso da Nutricia Research Danone.

### Declinazione di responsabilità

Ogni informazione qui fornita sulla diagnosi e la gestione terapeutica dei disturbi gastrointestinali è destinata al solo uso come guida e non deve sostituire un'attenta opera diagnostica e un giudizio clinico appropriato. I dosaggi e le raccomandazioni terapeutici possono variare da un Paese all'altro.

## Glossario

APLV	allergia alle proteine del latte vaccino
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [Associazione europea di gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica]
FGID	functional gastrointestinal disorder (disturbo funzionale dell'apparato gastrointestinale)
FOS	frutto-oligosaccaridi
RGE	reflusso gastroesofageo
MRGE	malattia da reflusso gastroesofageo
GOS	galatto-oligosaccaridi
MICI	malattie infiammatorie croniche intestinali
SII	sindrome dell'intestino irritabile
IgE	immunoglobulina E
FOScl	frutto-oligosaccaridi a catena lunga
PEG	polyethylene glycol (glicole polietilenico)
IPP	inibitori della pompa protonica
ECN	enterocolite necrotizzante
GOScc	galatto-oligosaccaridi a catena corta

# Sommario

Glossario .....	4
<b>Capitolo 1: Introduzione .....</b>	<b>6</b>
I disturbi funzionali dell'apparato gastrointestinale.....	7
Un tratto gastrointestinale sano .....	9
L'allattamento e lo sviluppo gastrointestinale fisiologico.....	9
Fonti e letture di approfondimento.....	14
<b>Capitolo 2: La salute gastrointestinale materna durante e dopo la gravidanza .....</b>	<b>18</b>
Disturbi gastrointestinali funzionali frequenti durante la gravidanza .....	19
Nausea e vomito .....	20
Pirosi .....	23
Stipsi .....	25
Diarrea.....	28
Sindrome dell'intestino irritabile.....	29
Malattia infiammatoria cronica intestinale .....	31
Dopo la nascita: Benefici dell'allattamento al seno per la madre.....	33
Fonti e letture di approfondimento.....	36
<b>Capitolo 3: Disordini gastrointestinali funzionali nei neonati e nei bambini.....</b>	<b>42</b>
I disturbi funzionali dell'apparato gastrointestinale.....	43
Impatto della dieta materna sulla salute gastrointestinale dei bambini allattati al seno.....	43
Effetti della disbiosi.....	44
Effetti delle coliche infantili, quali ostacoli per la continuazione dell'allattamento al seno.....	44
Fonti e letture di approfondimento.....	46
<b>Capitolo 4: Diagnosi e gestione dei problemi digestivi nei neonati e nei bambini.....</b>	<b>49</b>
Rigurgito e vomito.....	50
Coliche infantili.....	57
Stipsi funzionale.....	67
Dischezia .....	74
Diarrea funzionale .....	75
Flatulenza .....	79
Allergie alimentari: allergia al latte vaccino.....	80
Enteropatie immuno-mediate: malattia celiaca.....	85
Intolleranze alimentari.....	87
Effetti benefici su fattori dietetici specifici e altri approcci non farmacologici .....	88
Fonti e letture di approfondimento.....	94
<b>Capitolo 5: Orientamento futuro .....</b>	<b>110</b>
Raccolta di dati.....	111
Valutazione dell'impatto sulla salute a lungo termine.....	112
Sviluppo di nuovi ingredienti dietetici.....	113
Sostegno dei genitori: il ruolo degli operatori sanitari.....	113

# Capitolo 1

## Introduzione

“Implicazioni e gestione dei disturbi gastrointestinali” è la seconda *Sintesi delle conoscenze essenziali* della serie “Il benessere gastrointestinale nell’infanzia”, che esamina la salute generale e digestiva nell’infanzia. Questa serie vuole essere una guida pratica per gli operatori sanitari (Healthcare Professional, HCP) che lavorano con i bambini e le loro famiglie. Mentre la prima *Sintesi delle conoscenze essenziali* è incentrata sul microbiota intestinale e sull’influenza di quest’ultimo sulla salute intestinale, questo libro si concentra sulla prevalenza, le cause, la diagnosi e la gestione di comuni disordini funzionali dell’apparato gastrointestinale (Functional Gastrointestinal Disorder, FGID), i problemi digestivi delle donne in gravidanza e, più in particolare, dei neonati.

## I disturbi funzionali dell’apparato gastrointestinale

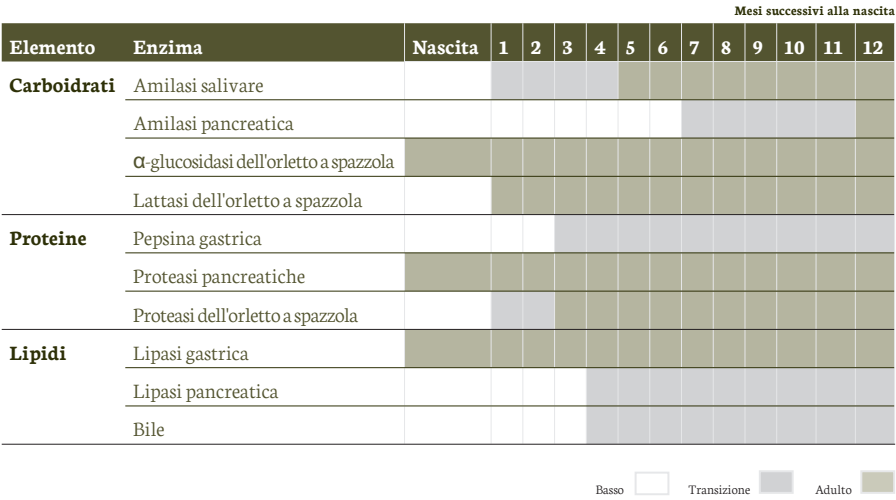
Gli FGID comprendono una combinazione variabile di sintomi in individui altrimenti sani che non possono essere spiegati con obiettive anomalie strutturali o biochimiche.<sup>1</sup> Nonostante l’ingente numero di scoperte e ipotesi isolate, l’eziologia della maggior parte degli FGID deve essere ancora chiarita.<sup>2,3</sup>

Nei neonati, i sintomi di FGID sono frequenti e spesso connessi all’età. La letteratura indica che oltre la metà dei neonati manifesta almeno un sintomo di FGID durante il primo anno di età, compresi rigurgito/reflusso gastro-esofageo (RGE), stipsi, dischezia, diarrea o eccesso di gas.<sup>2-6</sup> Inoltre, circa il 20% dei neonati manifesta sintomi di coliche infantili (eccesso di pianto e sensazione di fastidio senza una causa sottostante ovvia).<sup>2,7-10</sup> Questi sintomi possono destare preoccupazione nei genitori e spingerli a richiedere un parere medico.<sup>11</sup>

Le donne in gravidanza soffrono spesso di FGID, probabilmente provocati dai cambiamenti ormonali, fisiologici e strutturali del corpo

durante la gestazione.<sup>12</sup> Fino al 90% delle donne manifesta nausea, il più frequente FGID gestazionale.<sup>13-15</sup>

Nei neonati, il sistema nervoso e l'apparato digerente continuano a svilupparsi dopo la nascita ed è stato ipotizzato che gli FGID possano essere una conseguenza dei processi di maturazione fisiologica.<sup>2,3</sup> Le informazioni sul complesso sviluppo fisiologico dell'apparato digerente nei neonati sani nati a termine sono piuttosto scarse, ma è chiaro che l'esposizione post-natale a vari elementi nutritivi influenzi questo processo di sviluppo in una certa misura.<sup>16</sup> Nei mesi successivi alla nascita, i livelli di vari enzimi digestivi iniziano una transizione fino ai livelli adulti, riflettendo la complessa natura dello sviluppo gastrointestinale nell'infanzia (**Figura 1**).



**Figura 1. Maturazione delle funzioni digestive enzimatiche nel primo anno di vita**

Dopo la nascita, l'apparato digerente e le sue funzioni enzimatiche sono ancora in fase di sviluppo. In breve, lo sviluppo gastrointestinale è un processo complesso e interdipendente. Comprende, inoltre, lo sviluppo di vari processi neurologici e biochimici. La secrezione gastrica acida, ad esempio, si sviluppa nel primo anno di vita ed è necessaria per la maturazione dell'attività della pepsina gastrica.<sup>5,17-21</sup>

Immagine su gentile concessione di Evan Abrahamse, Danone Nutricia Research, Paesi Bassi

## Un tratto gastrointestinale sano

Il tratto gastrointestinale, con la sua struttura superficiale ampia e contorta, è la nostra più grande interfaccia verso il mondo esterno ed è un motore essenziale della salute e del benessere.<sup>16</sup>

Come illustrato nella prima *Sintesi delle conoscenze essenziali* di questa serie, il benessere gastrointestinale può essere definita come “uno stato di benessere fisico e mentale in assenza di disturbi gastrointestinali che richiedano il consulto di un medico, in assenza di indicazioni o rischi di disturbi intestinali e in assenza di malattie intestinali confermate”.<sup>22</sup>

La barriera che riveste il tratto gastrointestinale svolge una serie di complesse funzioni metaboliche (ad esempio, la produzione di muco, la sintesi delle proteine e la regolazione dell'assorbimento), previene la colonizzazione del tratto gastrointestinale da parte dei batteri dannosi e favorisce le interazioni tra i batteri commensali e il sistema immunitario, essenziali per il corretto sviluppo del tratto gastrointestinale e del sistema immunitario.<sup>22</sup> Un tratto gastrointestinale sano media, inoltre, i segnali diretti al cervello per regolare l'omeostasi energetica e ha dimostrato di modulare l'umore e il benessere mentale.<sup>22</sup>

## L'allattamento e lo sviluppo gastrointestinale fisiologico

La nascita costituisce una transizione drastica nell'apporto di nutrienti dalla placenta al tratto gastrointestinale. L'iniziale esposizione al latte materno richiede al tratto gastrointestinale di iniziare a digerire e metabolizzare gli elementi nutritivi per generare energia.<sup>16</sup> È stato dimostrato che il latte materno ha un impatto diretto sullo sviluppo dell'apparato digerente del neonato, ma le informazioni sul complesso sviluppo post-natale del tratto gastrointestinale nei neonati sani nati



a termine sono ancora molto scarse, in quanto lo studio di questo aspetto richiederebbe indagini invasive.<sup>16</sup>

Secondo l'OMS, durante i primi 6 mesi di vita, l'alimentazione del neonato dovrebbe idealmente prevedere solo latte materno.<sup>23</sup> L'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [Associazione europea di gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica]) concorda sul fatto che l'allattamento al seno esclusivo per circa 6 mesi costituisce un obiettivo auspicabile, ma ricorda che anche l'allattamento parziale al seno e l'allattamento per periodi più brevi sono preziosi.<sup>24</sup> L'ESPGHAN prende inoltre posizione in merito a un'introduzione dell'alimentazione complementare non prima di 17 settimane e non oltre le 26 settimane.<sup>25</sup>

**L'allattamento al seno è lo standard normativo per l'alimentazione e la nutrizione dei neonati.**<sup>26</sup> I neonati alimentati con latte materno ricevono una certa protezione contro vari disturbi, fra i quali si annoverano i più documentati, come la diarrea infettiva e l'otite media acuta.<sup>24,27,28</sup> Inoltre, tramite un'analisi e una meta-analisi di tipo sistematico condotte dall'OMS sugli effetti a lungo termine dell'allattamento al seno nei neonati è stato rilevato che quest'ultimo riduce anche il rischio di:<sup>29</sup>

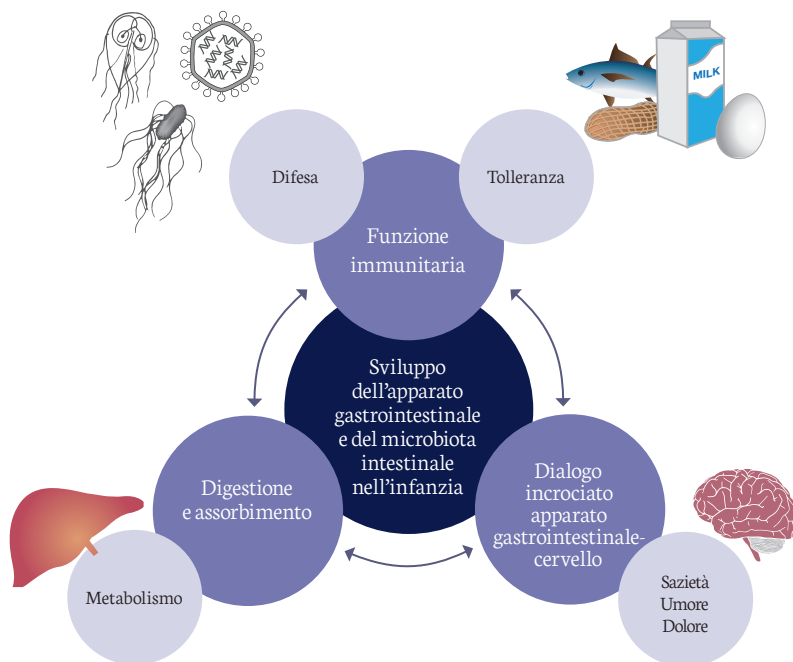
- Pressione arteriosa elevata
- Livelli elevati di colesterolo
- Diabete di tipo II
- Sovrappeso e obesità
- Difficoltà scolastiche/di apprendimento

Il latte materno fornisce al neonato lipidi con funzionalità specifiche oltre a quella energetica, tra cui la produzione di acidi grassi essenziali, fosfolipidi e colesterolo. La ricerca dimostra che uno sviluppo sano dell'apparato digerente e del sistema nervoso dipende dalla presenza di tali lipidi nella dieta.<sup>16</sup>

Inoltre, gli oligosaccaridi del latte materno non assorbibili vengono fermentati dai batteri intestinali commensali per produrre acidi grassi a catena corta, che possono quindi essere assorbiti e utilizzati come fonte di energia dal neonato. Gli acidi grassi a catena corta possono essere metabolizzati anche da altri batteri e possono favorirne la crescita, legarsi a batteri e virus patogeni e bloccare le sedi di potenziale adesione di questi ultimi nel tratto gastrointestinale.<sup>30-34</sup>

Il latte materno è considerato anche una fonte importante di batteri che possono aiutare a colonizzare il tratto gastrointestinale del neonato e contribuire alla composizione del microbiota intestinale.<sup>16,31,32</sup> Come già esposto nella prima *Sintesi delle conoscenze essenziali*, la colonizzazione microbica del tratto gastrointestinale si verifica principalmente dopo la nascita e lo sviluppo del microbiota intestinale è stato strettamente associato allo stato di salute o malattia. Il microbiota intestinale partecipa a molteplici processi fisiologici, tra cui l'assorbimento di elementi nutritivi dal cibo, la produzione di micronutrienti (vitamine), la difesa dagli agenti patogeni, lo sviluppo del sistema immunitario, la salute metabolica, nonché l'umore e il comportamento<sup>22,30,31,33,35,36</sup> (**Figura 2**).

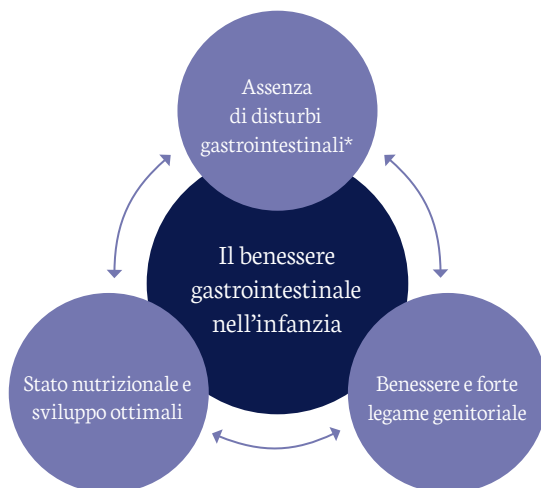
I disturbi gastrointestinali nell'infanzia sembrano pertanto rivestire un notevole significato riguardo alla salute e allo sviluppo nell'infanzia e negli anni a seguire. Tali disturbi gastrointestinali infantili sono trattati nel dettaglio nei **Capitoli 3 e 4**.



**Figura 2. Significatività dell'apparato gastrointestinale e del microbiota intestinale nell'infanzia**

Lo sviluppo dell'apparato digerente e del microbiota intestinale ha un impatto fondamentale sullo sviluppo dei sistemi immunitario, metabolico e nervoso. Il tratto digerente, con la sua vasta superficie, costituisce l'interfaccia più grande verso il mondo esterno e non sorprende, quindi, che ospiti circa il 70% delle cellule immunitarie dell'organismo. Queste servono non solo a proteggere l'organismo da virus e batteri patogeni, ma anche ad adattarsi e a conferire tolleranza a una miriade di antigeni derivati dal cibo. La digestione e l'assorbimento di elementi nutritivi ha un impatto significativo sul metabolismo, sull'omeostasi energetica, sull'umore e sul benessere generale. Pertanto, per definizione, la salute gastrointestinale va oltre la mera assenza di malattia.

**Immagine su gentile concessione di Thomas Ludwig, Danone Nutricia Research, Paesi Bassi**



\* non gestibile da parte di genitori o operatori sanitari

### **Figura 3. L'impatto della salute intestinale nell'infanzia**

Il benessere gastrointestinale nell'infanzia riguarda svariati aspetti fondamentali del benessere psicosociale, fisico e mentale. La funzione fisiologica dell'intestino è fondamentale per la digestione e l'assorbimento dei micronutrienti e dei macronutrienti e, pertanto, ha la massima rilevanza per lo stato nutrizionale generale che determina la crescita e lo sviluppo, tra gli altri, del sistema nervoso. I disturbi gastrointestinali sono stati identificati come elementi di stress nell'infanzia che possono avere un impatto negativo di lunga durata sulla qualità di vita delle famiglie.

**Immagine su gentile concessione di Thomas Ludwig, Danone Nutricia Research, Paesi Bassi**

## Fonti e letture di approfondimento

1. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterol.* 2006;130:1519-1526.
2. Shamir R, St James-Roberts I, Di Lorenzo C, et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57 Suppl 1:S1-45.
3. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2015;166:684-689.
4. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis.* 2005;37:432-438.
5. Neu, J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. *Early Hum Dev.* 2007;83:767-775.
6. Liu W, Xiao LP, Li Y, Wang XQ, Xu CD. Epidemiology of mild gastrointestinal disorders among infants and young children in Shanghai area. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009;47:917-921.
7. Radesky JS, Zuckerman B, Silverstein M, et al. Inconsolable infant crying and maternal postpartum depressive symptoms. *Pediatrics.* 2013;131:e1857-e1864.
8. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition.* 2013;29:184-194.
9. Savino F. Focus on infantile colic. *Acta Paediatr.* 2007;96:1259-1264.

10. Hill DJ, Roy N, Heine RG, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;116:e709-e715.
11. Barr RG. The normal crying curve: what do we really know? *Dev Med Child Neurol*. 1990;32:356-362.
12. Christie J, Rose S. Constipation, diarrhea, haemorrhoids and fecal incontinence. In: *Pregnancy in Gastrointestinal Disorders*. 2nd edition. American College of Gastroenterology, Bethesda, 2007: p. 4-6.
13. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG*. 2008;115:1484-1493.
14. Mehta N, Saha S, Chien EKS, Esposti SD, Segal S. Disorders of the gastrointestinal tract in pregnancy. *De Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice*. 2010;10:256-292.
15. Richter JE. Heartburn, nausea, vomiting during pregnancy. In: *Pregnancy in Gastrointestinal Disorders*. 2nd edition. American College of Gastroenterology, Bethesda, 2007: p. 18-25.
16. Abrahamse E, Minekus M, van Aken GA, et al. Development of the digestive system-experimental challenges and approaches of infant lipid digestion. *Food Dig*. 2012;3:63-77.
17. Hamosh M. Lipid metabolism in pediatric nutrition. *Pediatr Clin North Am*. 1995;42:839-859.
18. Hamosh M. Digestion in the newborn. *Clin Perinatol*. 1996;23:191-209.
19. Lebenthal E, Lee PC. Gastrointestinal physiologic considerations in the feeding of the developing infant. *Curr Concepts Nutr*. 1985;14:125-145.

20. McNeish AS. Enzymatic maturation of the gastrointestinal tract and its relevance to food allergy and intolerance in infancy. *Ann Allergy*. 1984;53:643-648.
21. Sevenhuysen GP, Holodinsky C, Dawes C. Development of salivary alpha-amylase in infants from birth to 5 months. *Am J Clin Nutr*. 1984;39:584-588.
22. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
23. Binns CW, Lee MK. Exclusive breastfeeding for six months: the WHO six months recommendation in the Asia Pacific Region. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23:344-350.
24. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: A commentary to the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:112-125.
25. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:99-110.
26. American Academy of Pediatrics. Policy statement: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129:e827-e841.
27. Lamberti LM, Fischer Walker CL, Noiman A, Victora C, Black RE. Breastfeeding and the risk for diarrhea morbidity and mortality. *BMC Public Health*. 2011;11 Suppl 3:S15.
28. Carreira H, Bastos A, Peleteiro B, Lunet N. Breast-feeding and *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2015;18:500-520.

29. Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. World Health Organization. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: Systematic reviews and meta-analyses. Available at: [whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595230\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595230_eng.pdf). Accessed on March 30, 2015.
30. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539-1544.
31. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428-438.
32. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-447.
33. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367-382.
34. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423-435.
35. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.
36. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013; 9: e1003726.



# Capitolo 2

## La salute gastrointestinale materna durante e dopo la gravidanza

### Declinazione di responsabilità

Ogni informazione qui fornita sulla diagnosi e la gestione terapeutica dei disturbi gastrointestinali è destinata al solo uso come guida e non deve sostituire un'attenta opera diagnostica e un giudizio clinico appropriato. I dosaggi e le raccomandazioni terapeutici possono variare da un Paese all'altro.

## Disturbi gastrointestinali funzionali frequenti durante la gravidanza

Durante la gravidanza, le donne sono predisposte a vari disturbi gastrointestinali e disordini digestivi.<sup>1-3</sup> Sebbene tali disagi non siano esclusivi della gravidanza, si ritiene che nelle donne gravide siano causati dagli specifici cambiamenti fisiologici, ormonali e strutturali dell'organismo che avvengono durante la gestazione e come conseguenza del parto.<sup>1,2</sup> Molte donne presentano più condizioni e richiedono una combinazione di svariati approcci. Nonostante l'elevata prevalenza di problemi digestivi durante la gravidanza,<sup>1</sup> la nostra attuale comprensione della relativa eziologia è limitata. La gravidanza ha un importante effetto fisiologico sulla motilità gastrointestinale, ma sembra avere un effetto molto limitato sulle secrezioni o sull'assorbimento gastrointestinale.<sup>3</sup>

I disordini correlati alle modifiche fisiologiche della gravidanza possono includere nausea, lieve reflusso/pirosi e stipsi. Complicanze gastrointestinali più gravi correlate alla gravidanza possono essere *iperemesi gravidica* ("iperemesi"), reflusso grave con esofagite o ulcera, diarrea funzionale e sindrome dell'intestino irritabile (SII). Questi disturbi gastrointestinali più seri possono essere associati, nei casi gravi, a carenze nutrizionali materne che possono influire negativamente sulla crescita e sullo sviluppo del feto.<sup>4</sup>

È assolutamente indispensabile che i professionisti sanitari abbiano una buona conoscenza della patofisiologia dei disturbi gastrointestinali durante la gravidanza e che conoscano gli interventi o le terapie appropriati di cui sia nota la sicurezza sia per la donna sia per il bambino, in particolare durante il primo trimestre.<sup>1,5</sup> Le donne devono essere rassicurate e devono ricevere supporto psicologico ogniqualvolta sia necessario.

## Nausea e vomito

### Prevalenza

La nausea colpisce fra il 50% e il 90% delle donne in gravidanza.<sup>4,6</sup> In una percentuale di casi fra il 25% e il 55%, il senso di nausea è accompagnato da vomito.<sup>3</sup> La nausea e il vomito sono più frequenti durante il primo trimestre, raggiungono un picco fra le settimane 10 e 15 e si attenuano verso la settimana 20.<sup>3,6</sup> Nella maggior parte delle donne, i sintomi si presentano al mattino e tendono a migliorare nelle ore più tarde dalla giornata.<sup>3</sup>

La maggior parte delle donne soffre di sintomi relativamente lievi, tuttavia, un tasso di gravidanze compreso tra 0,5% e 3% è caratterizzato da iperemesi, una condizione più grave che comporta frequenti episodi di vomito.<sup>6</sup>

### Cause

La causa della nausea e del vomito durante la gravidanza rimane ignota, sebbene siano implicate le alterazioni di alcuni ormoni, quali estrogeno, gonadotropina corionica (human Chorionic Gonadotropin, hCG) e ormoni tiroidei.<sup>7-9</sup> L'hCG è strutturalmente simile all'ormone tireotropo (Thyroid Stimulating Hormone, TSH),<sup>10</sup> e può stimolare una produzione eccessiva di tirosina (T4) all'inizio della gravidanza, provocando o aggravando la nausea durante la gestazione.<sup>11</sup>

Altri fattori che potrebbero contribuire sono le alterazioni del tono gastrico e della relativa motilità, il tempo di transito gastrointestinale, la sensibilità gastrointestinale, la fisiologia vestibolare, l'osmolarità sierica e i fattori psicologici.<sup>3,4,12</sup> Vi sono, inoltre, evidenze crescenti indicanti infezioni da *Helicobacter pylori* latenti, acquisite nella fase

pre-natale che potrebbero essere scatenate dalle alterazioni ormonali e immunologiche della gravidanza, contribuendo all'insorgenza dell'iperemesi.<sup>13</sup>

### **Impatto e rischi**

Nausea e vomito rappresentano un disagio significativo per la madre, in termini di qualità della vita. La vita sociale e familiare, la capacità di svolgere le attività quotidiane, i livelli di stress e la salute psicologica possono risentirne significativamente.<sup>6</sup> Tuttavia, ad eccezione dell'iperemesi, la prognosi per la madre e il bambino è eccellente: non è stata dimostrata alcuna associazione fra nausea/vomito durante la gravidanza e complicanze materne, quali diabete, ipertensione, proteinuria, preeclampsia o anemia, oppure complicanze del neonato, quali basso peso alla nascita, morte fetale o malformazioni congenite.<sup>3</sup>

L'iperemesi è la causa più frequente di ricovero ospedaliero durante il primo trimestre di gravidanza.<sup>6</sup> L'eccessivo vomito può mettere sia la madre sia il feto a rischio di disidratazione, malnutrizione, chetosi metabolica, disturbi da acido/base, carenze di vitamine e disturbi elettrolitici, fra cui ipopotassiemia.<sup>12,14-16</sup>

## Gestione<sup>3,15,16</sup>

Approcci non farmacologici	Approcci farmacologici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rassicurazione</li> <li>• Pasti poco abbondanti e frequenti</li> <li>• Limitare le quantità di materiale non digeribile e favorire l'apporto di carboidrati digeribili</li> <li>• Ridurre l'assunzione di alimenti contenenti grassi, poiché possono ritardare lo svuotamento gastrico</li> <li>• Supporto nutrizionale nei casi gravi</li> </ul> <p>Nota: vi sono evidenze limitate a supporto degli integratori naturali quali zenzero, foglia di lampone, menta piperita o mentastro verde o di approcci quali la stimolazione nervosa transcutanea, l'agopressione e la psicoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piridossina (vitamina B6)</li> <li>• Integrazione con vitamina B1 per via endovenosa nei casi di iperemesi prolungata (per prevenire l'encefalopatia di Wernicke)</li> <li>• Antiemetici in caso di vomito non trattabile</li> </ul> <p>Nota: da utilizzare con attenzione; le fenotiazine andrebbero evitate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metoclopramide</li> </ul> <p>Nota: dati di sicurezza limitati relativamente all'uso in gravidanza</p>
Pazienti ricoverate in ospedale	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digiuno, idratazione per via EV e risoluzione degli squilibri elettrolitici</li> <li>• È possibile avviare l'alimentazione parenterale se il vomito non trattabile non si interrompe entro 24-48 ore</li> <li>• Quando viene reintrodotta l'alimentazione enterale, iniziare con acqua, passando gradualmente a liquidi trasparenti, per poi seguire una dieta leggera (ricca di amidi e povera di grassi)</li> </ul>	

## Pirosi

### Prevalenza e sintomi

Il 30-80% delle donne in gravidanza manifesta pirosi. I sintomi classici sono bruciore nella regione dello sterno, in genere con un peggioramento dopo i pasti, nonché rigurgito acido. La pirosi può insorgere in qualsiasi trimestre, ma spesso compare all'incirca al quinto mese ed è problematica durante l'ultimo trimestre.<sup>3</sup>

### Cause

La pirosi insorge generalmente durante la gravidanza, persiste per tutta la sua durata e si risolve con il parto. Può inoltre derivare da malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) pre-esistente.<sup>3</sup>

Gli studi hanno dimostrato che la pressione dello sfintere esofageo inferiore diminuisce progressivamente durante la gravidanza, in particolare dopo circa 20 settimane.<sup>3</sup> Quasi tutte le donne soffrono di bassa pressione dello sfintere inferiore nell'ultimo mese di gravidanza, che ritorna normale nel periodo post-parto. Si ritiene che queste alterazioni della pressione dello sfintere possano essere principalmente correlate agli elevati livelli di progesterone, unitamente alla possibile influenza degli estrogeni. L'aumento della pressione addominale derivante dall'ingrossamento dell'utero nelle ultime fasi della gravidanza può inoltre compromettere uno sfintere esofageo già indebolito.<sup>3</sup>

### Impatto e rischi

I sintomi in genere sono lievi e, mentre la qualità della vita risente dei sintomi del reflusso gestazionale, le complicanze quali esofagite erosiva, restringimenti o emorragie nell'esofago sono rare.<sup>3</sup>

Gestione<sup>3</sup>

Approcci non farmacologici	Approcci farmacologici
<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitare di cenare tardi o prima di andare a letto</li><li>• Sollevare la testiera del letto</li><li>• Evitare cibi e medicinali scatenanti</li></ul>	<p><i>Terapie non sistemiche</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gli antiacidi sono sicuri durante la gravidanza e l'allattamento</li></ul> <p>Nota: evitare antiacidi contenenti bicarbonato di sodio, che possono portare ad alcalosi metabolica e a un sovraccarico di liquidi nella madre e nel feto; gli antiacidi possono inoltre interferire con l'assorbimento del ferro</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sucralfato (solo se necessario, medicinale categoria B FDA)</li></ul> <p><i>Terapie sistemiche</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gli antagonisti dei recettori H2 (H2 Receptor Antagonist, H2RA), ad esempio ranitidina e cimetidina, possono essere somministrati nei casi più gravi dopo il pasto serale</li></ul> <p>Nota: farmaci di categoria B secondo la classificazione dell' FDA (Food and Drug Administration [Agenzia statunitense per la regolamentazione degli alimenti e dei farmaci])<sup>*</sup>; questi attraversano la barriera placentare e vengono escreti nel latte materno</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inibitori della pompa protonica (IPP) ad esempio lansoprazolo, omeprazolo</li></ul> <p>Nota: da utilizzare solo per le donne con sintomi gravi confermati mediante endoscopia, che non rispondono agli H2RA (medicinale di categoria C FDA<sup>†</sup> per l'uso in gravidanza). Sconsigliati durante l'allattamento</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Meperidina o midazolam possono essere somministrati dopo il primo trimestre, sebbene non siano approvati dalla FDA per l'uso in gravidanza</li></ul>

H2RA, antagonista dei recettori dell'istamina di tipo II

<sup>\*</sup> Secondo la classificazione della FDA, appartengono alla categoria B quei farmaci per i quali gli studi sulla riproduzione animale non sono riusciti a dimostrare un rischio fetale e per i quali non sono disponibili studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza.

<sup>†</sup> Secondo la classificazione della FDA, appartengono alla categoria C quei farmaci per i quali gli studi sulla riproduzione animale hanno dimostrato un effetto avverso sul feto e per i quali non sono disponibili studi adeguati e ben controllati sull'uomo, ma i cui potenziali benefici possono renderne consigliabile l'uso nelle donne in gravidanza, nonostante i potenziali rischi.

## Stipsi

### Prevalenza e sintomi

La stipsi è definita dai criteri diagnostici di Roma III come un'anamnesi dei modelli di seguito descritti, verificatisi negli ultimi 3 mesi, con insorgenza dei sintomi almeno 6 mesi prima della diagnosi. In un'indagine su vasta scala, i sintomi riferiti dalle pazienti hanno dimostrato un'elevata sensibilità utilizzando i suddetti criteri di Roma III come standard di riferimento.<sup>1,17,18</sup>

1. I sintomi devono comprendere almeno due tra quelli indicati di seguito:
  - a) Sforzo al momento della defecazione durante il  $\geq 25\%$  delle evacuazioni
  - b) Feci formate da grumi o dure nel  $\geq 25\%$  delle evacuazioni
  - c) Sensazione di defecazione incompleta dopo il  $\geq 25\%$  delle evacuazioni
  - d) Sensazione di ostruzione/blocco ano-rettale nel  $\geq 25\%$  delle evacuazioni
  - e) Facilitazione manuale del  $\geq 25\%$  delle defecazioni
  - f) Meno di tre evacuazioni intestinali alla settimana
2. Le feci sono raramente morbide senza l'impiego di lassativi
3. Criteri insufficienti per la SII

La stipsi è un disordine frequente nella popolazione in genere, con una prevalenza regionale fra gli adulti pari o superiore al 20%.<sup>19-21</sup> Si ritiene che vi sia stipsi di nuova insorgenza o il peggioramento di quella pre-esistente durante la gravidanza in circa un terzo



delle donne durante il terzo trimestre.<sup>1,14,22</sup> In genere, si risolve rapidamente durante il periodo post-parto.<sup>3</sup>

## Cause

L'eziologia della stipsi durante la gravidanza si rivela multifattoriale.<sup>1,3</sup> I possibili fattori comprendono una più lenta motilità gastrointestinale, uno scarso apporto di nutrienti e liquidi correlato alla nausea, stress psicologico, riduzione dell'attività fisica, compressione meccanica da parte dell'utero ingrossato e assunzione di integratori di ferro o calcio.<sup>4,14</sup> La più lenta motilità gastrointestinale deriva molto probabilmente dagli elevati livelli di progesterone durante le ultime fasi della gravidanza.<sup>3,14</sup> Occorre considerare l'esclusione di condizioni cliniche quali ipercalcemia, ipotiroidismo, diabete mellito e lesioni ulcerative associate a malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI).<sup>4</sup>

## Impatto e rischi

La stipsi è spesso accompagnata da sensazione di disagio e dolore, che si ripercuotono sulla qualità della vita della donna in misura variabile.<sup>23</sup> Lo sforzo prolungato nei casi di stipsi è stato associato alla comparsa di ragadi anali ed emorroidi.<sup>22,24</sup> Inoltre, alcuni esperti hanno espresso il timore che la stipsi cronica aumenti la pressione intra-addominale e possa essere pertanto associata al prolasso degli organi pelvici.

Un dato interessante è costituito da un'associazione riportata fra la stipsi delle madri e quella dei loro figli.<sup>25</sup> Rimangono da chiarire l'impatto di questa scoperta e le potenziali strategie di prevenzione.

## Gestione

La prevenzione principale della stipsi è importante e comporta una dieta sana con un maggiore apporto regolare di fibre alimentari (frutta, verdura, frutta a guscio, semi e alimenti integrali), in particolare nelle fasi più avanzate della gravidanza. Altri suggerimenti indicano una riduzione dell'apporto di caffeina e alimenti grassi e un aumento dell'apporto di liquidi.<sup>14,22</sup>

La gestione comprende:<sup>1,4,14,22</sup>

Approcci non farmacologici	Approcci farmacologici
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rassicurazione e formazione sulla funzione intestinale prevista durante la gravidanza</li><li>• Aumento dei livelli di attività fisica</li><li>• Aumento dell'apporto di liquidi e fibre fino ai livelli consigliati</li><li>• Utilizzo di agenti per l'aumento della massa fecale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• I lassativi osmotici, ad esempio glicole polietilenico (PEG), stimolano l'accumulo di liquidi nel tratto gastrointestinale Nota: l'1-4% del PEG viene assorbito, ma non metabolizzato ed è improbabile che abbia un effetto teratogeno. Non approvato dalla FDA per l'uso in gravidanza: categoria C*</li><li>• Lassativi di volume (integratori di fibre), ad esempio, psillio, policarbofil</li><li>• I lassativi stimolanti, ad esempio bisacodile o casantranolo, possono essere più efficaci di quelli che esercitano un aumento della massa fecale Nota: da utilizzare solo sporadicamente e solo come opzione di seconda linea. Effetti avversi, quali dolore addominale e diarrea, possono limitarne l'uso</li><li>• Lassativi emollienti, ad esempio il docusato di sodio Nota: gli oli minerali, l'olio di ricino e gli iperosmotici salini sono da evitare durante la gravidanza</li></ul>

\* Secondo la classificazione della FDA, appartengono alla categoria C quei farmaci per i quali gli studi sulla riproduzione animale hanno dimostrato un effetto avverso sul feto e per i quali non sono disponibili studi adeguati e ben controllati sull'uomo, ma i cui potenziali benefici possono renderne consigliabile l'uso nelle donne in gravidanza, nonostante i potenziali rischi.

Solo l'1-2% delle donne che soffrono di stipsi durante la gravidanza utilizza lassativi,<sup>1</sup> probabilmente perché vi è una netta scarsità di evidenze a sostegno della sicurezza di tali farmaci durante la gravidanza.<sup>14</sup>

## Diarrea

### Prevalenza

Può verificarsi diarrea funzionale associata alla gravidanza, sebbene non siano disponibili dati recenti sulla sua prevalenza.<sup>1</sup> La diarrea funzionale è definita dai criteri di Roma III come caratterizzata da feci morbide o acquose, senza dolore, in almeno il 75% delle feci, con insorgenza almeno 6 mesi prima della diagnosi.<sup>17,26</sup>

### Cause

Si ipotizza che la diarrea funzionale durante la gravidanza derivi dalle alterazioni delle prostaglandine, che possono ripercuotersi sulla propulsione del contenuto gastrointestinale.<sup>1,27</sup> La diarrea può essere acuta o diventare cronica.

Le cause frequenti della diarrea funzionale acuta sono simili a quelle della popolazione non in gravidanza. Le cause della diarrea acuta non classificate come “funzionali” possono includere agenti virali, infezioni batteriche o farmaci.<sup>1,4</sup>

Le cause della diarrea cronica non infettiva possono includere farmaci, intolleranze alimentari (ad esempio, agli zuccheri o ai loro sostituti), malassorbimento, MICI o SII.<sup>1,4</sup>

## Impatto e rischi

Nei casi gravi possono insorgere disidratazione e squilibrio elettrolitico, calo ponderale e malnutrizione nella madre.<sup>1</sup> Le evidenze suggeriscono che una grave disidratazione durante la gravidanza possa influenzare negativamente lo sviluppo del sistema renina-angiotensina nel bambino, con ripercussioni sulla pressione arteriosa e sull'equilibrio idrico.<sup>28</sup>

## Gestione<sup>1</sup>

In primo luogo, è importante prevenire disturbi gastrointestinali nelle donne in gravidanza attraverso una corretta sicurezza e igiene alimentare. Quando si manifesta una diarrea acuta, il trattamento comporta inizialmente un approccio conservativo, seguito da un intervento farmacologico, se necessario.

Approcci non farmacologici	Approcci farmacologici
<ul style="list-style-type: none"><li>• Reidratazione orale</li><li>• Alimenti salati e ricchi di potassio</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Elettroliti (per via orale o endovenosa)</li><li>• Agenti antidiarroici, ad esempio, loperamide</li></ul> <p>Nota: il difenossilato con atropina è sconsigliato a causa della sua teratogenicità; il subsalicilato di bismuto è sconsigliato in ragione di un'associazione con basso peso alla nascita e maggiore rischio di mortalità perinatale</p>

## Sindrome dell'intestino irritabile

### Prevalenza e sintomi

Come già citato, la SII sia pre-esistente sia di nuova insorgenza è una frequente causa di diarrea e stipsi durante la gravidanza.<sup>1,4</sup> La prevalenza stimata della SII, in genere, è all'incirca pari al 10-15%

della popolazione nordamericana.<sup>4</sup> Studi su diverse popolazioni asiatiche indicano una prevalenza variabile, a seconda dei criteri diagnostici, sebbene la preponderanza complessiva sembri essere simile a quella dell'Occidente.<sup>28</sup> La SII è più frequente nelle donne che negli uomini e spesso compare la prima volta durante l'età fertile.<sup>4,29</sup>

La SII è caratterizzata da dolore addominale cronico accompagnato da diarrea e/o stipsi; altri sintomi frequenti sono reflusso, gonfiore, flatulenza e nausea.<sup>4,30,31</sup>

## Cause

Nei casi di nuova insorgenza durante la gravidanza, si ritiene che la SII possa essere attribuibile a vari fattori correlati fra loro, tra cui un'alterazione della motilità gastrointestinale e della secrezione intestinale, una disregolazione dell'asse intestino-cervello e un aumento dello stress dovuto alla gravidanza.<sup>4,5</sup> Nelle pazienti affette da SII sono stati inoltre riscontrati mutamenti del microbiota intestinale.<sup>32</sup>

## Impatto e rischi

Sebbene la SII sia associata a una sensazione di disagio per la donna in gravidanza, non sembrano esservi evidenze a dimostrazione che la SII materna abbia ripercussioni sul bambino.<sup>5</sup>

## Gestione

Le analisi sistematiche della gestione della SII nella popolazione in genere indicano evidenze in conflitto, con una tendenza verso l'efficienza degli interventi alimentari, soprattutto con specifiche fibre fermentabili e probiotici.<sup>33-39</sup>

La gestione comprende:<sup>4</sup>

Approcci non farmacologici	Approcci farmacologici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formazione</li> <li>• Intervento sulla dieta (aumento delle fibre nelle pazienti con prevalenza di stitichezza; caolino/pectina nelle pazienti con prevalenza di diarrea)</li> <li>• Intervento psicologico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lassativi osmotici per la stipsi (quando la risposta alle fibre alimentari è inadeguata)</li> <li>• Loperamide per la diarrea (da utilizzare attentamente e solo se indispensabile nelle pazienti in gravidanza)</li> <li>• Farmaci antispastici (da utilizzare con cautela durante la gravidanza)</li> <li>• Antidepressivi triciclici nei casi di dolore cronico (gravidanza categoria C*)</li> </ul>

\* Secondo la classificazione della FDA, appartengono alla categoria C quei farmaci per i quali gli studi sulla riproduzione animale hanno dimostrato un effetto avverso sul feto e per i quali non sono disponibili studi adeguati e ben controllati sull'uomo, ma i cui potenziali benefici possono renderne consigliabile l'uso nelle donne in gravidanza, nonostante i potenziali rischi.

## Malattia infiammatoria cronica intestinale

La MICI è una malattia autoimmune. Una MICI pre-esistente, quale la malattia di Crohn e la colite ulcerosa, può determinare cambiamenti della funzione intestinale dovuti alle alterazioni del sistema immunitario indotte dalla gravidanza.<sup>1,40</sup>

### Prevalenza ed eventi scatenanti

La prevalenza della MICI è all'incirca pari allo 0,4% della popolazione adulta generale occidentale,<sup>41</sup> tuttavia, sembra essere considerevolmente inferiore nelle popolazioni asiatiche.<sup>42</sup>

Nelle donne con MICI quiescente al momento del concepimento, il tasso di una recidiva è pressoché analogo a quello delle donne non in gravidanza,<sup>2</sup> con circa un terzo soggetto a recidive durante

la gravidanza.<sup>14,40</sup> Tuttavia, fra le donne con malattia attiva al momento del concepimento, è possibile aspettarsi che circa un terzo di esse migliori, un terzo rimanga invariato e un terzo manifesti sintomi continui o in peggioramento.<sup>2,4,14,40</sup>

La fase acuta della malattia può essere inoltre correlata alla deliberata interruzione della terapia medica dopo il concepimento.<sup>40</sup>

### **Impatto e rischi**

La MICI non sembra essere associata a rischi per la gravidanza, quali ipertensione o proteinuria, né a rischi per il bambino, quali aborto spontaneo o anomalie congenite. Tuttavia, alcune evidenze suggeriscono un'associazione fra MICI ed esiti avversi per il bambino, quali nascita pre-termine, morte endouterina fetale e limitazioni della crescita/basso peso alla nascita, in particolare nelle donne con malattia attiva durante la gravidanza.<sup>2,4,14,43</sup>

## Gestione

La malattia attiva sembra rappresentare un maggiore rischio per la gravidanza di quanto non faccia la terapia attiva.<sup>2,14</sup> I farmaci utilizzati per mantenere lo stato di remissione devono essere, pertanto, generalmente proseguiti durante la gravidanza, accompagnati da consulenza per assicurare l'aderenza terapeutica.<sup>4</sup>

Non sono disponibili dati sufficienti sulla sicurezza della terapia attiva durante la gravidanza. L'obiettivo è quello di stabilire una remissione prima del concepimento e mantenerla per tutta la gravidanza.<sup>2</sup>

### Approcci farmacologici:

- La sulfasalazina attraversa immediatamente la placenta, ma non è stata associata ad anomalie fetali. È considerata sicura durante l'allattamento al seno. L'integrazione con acido folico deve essere somministrata prima del concepimento e per l'intera durata della gravidanza in tutte le donne, ma è particolarmente importante in coloro che assumono sulfasalazina<sup>2,4,14</sup>
- Gli agenti topici a base di acido 5-aminosalicilico (5-ASA) sono considerati sicuri<sup>2,14</sup>
- La sicurezza degli immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina) non è stata dimostrata tramite studi clinici, anche se sono stati impiegati. *Tuttavia, il metotrexato è controindicato*<sup>2</sup>
- Sui corticosteroidi non si hanno dati sufficienti per quanto riguarda la sicurezza, ma non sono stati associati a teratogenicità<sup>2</sup>
- Gli antibiotici a ciclo breve (metronidazolo e ciprofloxacina) sono considerati sicuri durante la gravidanza<sup>14</sup>

## Dopo la nascita: Benefici dell'allattamento al seno per la madre

**Il latte materno è il nutrimento ideale per i neonati e, con i suoi vantaggi ben noti, l'allattamento al seno costituisce lo standard di riferimento dell'alimentazione neonatale.**



Il latte materno offre un nutrimento ottimale e anticorpi protettivi al bambino in crescita,<sup>44</sup> agendo da fonte di importanti batteri commensali e oligosaccaridi del latte materno che aiutano a stabilire il microbiota intestinale del bambino. Come illustrato nella prima *Sintesi delle conoscenze essenziali*, un microbiota intestinale sano sembra essere strettamente associato alla salute del bambino, sia immediata sia a lungo termine.<sup>45</sup>

È noto che l'allattamento al seno offra anche svariati benefici in termini di salute alle madri che allattano.<sup>45</sup> Fra gli altri, le donne che hanno allattato per almeno 6-8 mesi hanno riportato una minore incidenza di tumore al seno, carcinoma ovarico e carcinoma dell'endometrio in più tarda età, rispetto a coloro che non hanno allattato.<sup>45-48</sup>

Oltre a favorire il legame con la madre, vi sono evidenze della sua capacità di ridurre il rischio per una donna di contrarre alcune patologie, quali ipertensione, diabete e artrite reumatoide.<sup>45,49,50</sup>

## Punti salienti del capitolo

- Durante la gravidanza, le donne sono maggiormente predisposte a manifestare svariati disturbi gastrointestinali, quali nausea, vomito, pirosi, stipsi e diarrea.
- Si ritiene che le alterazioni della motilità gastrointestinale durante la gravidanza siano dovute all'incremento dei livelli di ormoni sessuali femminili in circolazione, in particolare il progesterone, la gonadotropina corionica (human chorionic gonadotropin, hCG) e gli estrogeni.
- I disturbi gastrointestinali durante la gravidanza, in particolare la nausea e il vomito, possono diventare un'ulteriore fonte di stress, ostacolando le normali attività quotidiane della madre.
- I disturbi gastrointestinali durante la gravidanza non sembrano avere implicazioni avverse a lungo termine né per la donna né per il bambino. Tuttavia, un'iperemesi persistente può esporre la donna e il feto a rischio di disidratazione, malnutrizione e squilibri elettrolitici.
- Per la maggior parte dei disturbi gastrointestinali tipici della gravidanza, gli interventi sulla dieta e sullo stile di vita costituiscono l'approccio di prima linea. Gli approcci farmacologici possono essere necessari in alcuni casi, ma i medicinali sia su prescrizione sia da banco devono limitarsi a quelli di cui è stata stabilita la sicurezza in gravidanza, in particolare durante il primo trimestre.
- Oltre ad apportare benefici al bambino, l'allattamento al seno è stato associato a diversi benefici per la salute della madre, quali una riduzione del rischio di tumore al seno, carcinoma ovarico e dell'endometrio, diabete, ipertensione e artrite reumatoide.

## Fonti e letture di approfondimento

1. Christie J, Rose S. Constipation, diarrhea, haemorrhoids and fecal incontinence. In: *Pregnancy in Gastrointestinal Disorders*. 2nd edition. American College of Gastroenterology, Bethesda, 2007: p. 4-6.
2. Kane S. Pregnancy in inflammatory bowel disease. In: *Pregnancy in Gastrointestinal Disorders*. 2nd edition. American College of Gastroenterology, Bethesda, 2007: p. 66-74.
3. Richter JE. Heartburn, nausea, vomiting during pregnancy. In: *Pregnancy in Gastrointestinal Disorders*. 2nd edition. American College of Gastroenterology, Bethesda, 2007: p. 18-25.
4. Mehta N, Saha S, Chien EKS, Esposti SD, Segal S. Disorders of the gastrointestinal tract in pregnancy. *De Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice*. 2010;10:256-292.
5. International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders (IFFGD). Pregnancy and irritable bowel syndrome. 2014. Available at: <http://www.aboutibs.org/site/living-with-ibs/pregnancy>. Accessed 17 January 2015.
6. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG*. 2008;115:1484-1493.
7. Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, et al. Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic [corrected] gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3341-3347.

8. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:150.e1-e15.
9. Buyukkayaci Duman N, Ozcan O, Bostanci MO. Hyperemesis gravidarum affects maternal sanity, thyroid hormones and fetal health: a prospective case control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; doi: 10.1007/s00404-015-3632-2.
10. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid*. 1995;5:425-434.
11. Forbes S. Pregnancy sickness and parent-offspring conflict over thyroid function. *J Theor Biol*. 2014;355:61-67.
12. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 2010;363:1544-1550.
13. Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. Helicobacter pylori and pregnancy-related disorders. *World J Gastroenterol*. 2014;20:654-664.
14. Hoogerwerf W. Approach to gastrointestinal and liver diseases in pregnancy. *Principles Clin Gastroenterol*. 2008;28:534-556.
15. Miller L, Gilmore K. Hyperemesis, gastrointestinal and liver disorders in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2013;23:359-363.
16. Harvey-Banchik LP, Trujillo K. Hyperemesis gravidarium and nutritional support. In: *Pregnancy in Gastrointestinal Disorders*. 2nd edition. American College of Gastroenterology, Bethesda, 2007: p. 26-31.
17. Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Appendix A. Available at: [www.romecriteria.org/assets/pdf/19\\_RomeIII\\_apA\\_885-898.pdf](http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf). Accessed 17 January 2015.

18. Ponce J, Martínez B, Fernández A, et al. Constipation during pregnancy: a longitudinal survey based on self-reported symptoms and the Rome II criteria. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:56-61.
19. Suares NC, Ford, AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1582-1591.
20. Costa. ML, et al. Overweight and constipation in adolescents. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:40.
21. Markland AD, Palsson O, Goode PS, Burgio KL, Busby-Whitehead J, Whitehead WE. Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:796-803.
22. Vazquez JC. Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy. *BMJ Clin Evid.* 2010;pii:1411.
23. American Pregnancy Association. Pregnancy and Constipation. 2015. Available at: <http://americanpregnancy.org/pregnancy-health/constipation-during-pregnancy/>. Accessed 17 January 2015.
24. Poskus T, Buzinskiene D, Drasutiene G, et al. Haemorrhoids and anal fissures during pregnancy and after childbirth: a prospective cohort study. *BJOG.* 2014;121:1666-1671.
25. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2015;166:684-689.
26. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterol.* 2006;130:1480-1491.

27. Walsh SW. Prostaglandins in pregnancy. *Glob Libr Women's Med.* 2011. ISSN: 1756-2228. Available at: [http://www.glowm.com/section\\_view/heading/Prostaglandins%20in%20Pregnancy/item/314](http://www.glowm.com/section_view/heading/Prostaglandins%20in%20Pregnancy/item/314). Accessed 17 January 2015.
28. Guan J, Mao C, Xu F, et al. Prenatal dehydration alters renin-angiotensin system associated with angiotensin-increased blood pressure in young offspring. *Hypertens Res.* 2009;32:1104-1111.
29. Rajendra S, Alahuddin S. Prevalence of irritable bowel syndrome in a multi-ethnic Asian population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:704-746.
30. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480-1491.
31. Chang L, Toner BB, Fukudo S, et al. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1435-1446.
32. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:373-382.
33. Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, Macarthur C, Martin AE. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD003019.

34. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Gasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:15.
35. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;8:CD003460.
36. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1350-1365.
37. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterology* 2014;109:1547-1561.
38. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1367-1374.
39. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:256-66.
40. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2696-2701.
41. Centers for Disease Control (CDC). Inflammatory Bowel Disease. Epidemiology of the IBD. Last updated 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/ibd/ibd-epidemiology.htm>. Accessed 17 January 2015.

42. Goh K, Xiao SD. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. *J Dig Dis*. 2009;10:1-6.
43. Bröms GI, Granath F, Linder M, et al. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1091-1098.
44. Abrahamse E, Minekus M, van Aken GA, et al. Development of the digestive system-experimental challenges and approaches of infant lipid digestion. *Food Dig*. 2012;3:63-77.
45. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
46. Feng LP, Chen HL, Shen MY. Breastfeeding and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *J Midwifery Womens Health*. 2014;59:428-437.
47. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26:1-12.
48. Okamura C, Tsubono Y, Ito K, et al. Lactation and risk of endometrial cancer in Japan: a case-control study. *Tohoku J Exp Med*. 2006;208:109-115.
49. Ebina S, Kashiwakura I. Influence of breastfeeding on maternal blood pressure at one month postpartum. *Int J Womens Health*. 2012;4:333-339.
50. Adab P, Jiang CQ, Rankin E, et al. Breastfeeding practice, oral contraceptive use and risk of rheumatoid arthritis among Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Rheumatology*. 2014;53:860-866.



# Capitolo 3

Disordini gastrointestinali  
funzionali nei neonati  
e nei bambini

## I disturbi funzionali dell'apparato gastrointestinale

Molti neonati cominciano a presentare problemi digestivi nei primi mesi di vita. Alcuni disordini gastrointestinali hanno alla radice delle patologie, ma nella maggior parte di essi si tratta di “disordini funzionali”, caratterizzati da sintomi cronici o ricorrenti, che non si spiegano facilmente con anomalie fisiologiche e che tendono a risolversi man mano che il bambino cresce e si sviluppa.<sup>1</sup>

I disturbi funzionali dell'apparato gastrointestinale (FGID) più frequenti sono rigurgito/vomito/RGE (reflusso gastrointestinale), coliche infantili, stipsi, dischezia, diarrea ed eccessiva produzione di gas.<sup>2,3</sup> In un ampio studio che ha seguito circa 3.000 neonati, il 55% di questi ultimi ha manifestato almeno un FGID tra il momento della nascita e l'età di 6 mesi.<sup>4</sup> La prevalenza di FGID infantili varia da uno studio all'altro; tale dato potrebbe essere attribuibile alle differenze di definizione, disegno dello studio, metodo di raccolta dei dati, etnia e dieta.<sup>5</sup> I neonati pre-termine e quelli con basso peso alla nascita hanno più probabilità di essere colpiti da disturbi digestivi funzionali.<sup>4</sup> Per informazioni sulla prevalenza, le cause e la diagnosi di varie condizioni digestive infantili frequentemente osservate, insieme ad algoritmi pratici per la loro gestione clinica, si veda il **Capitolo 4**.

## Impatto della dieta materna sulla salute gastrointestinale dei bambini allattati al seno

La composizione del latte materno umano nel periodo dell'allattamento presenta alterazioni dinamiche conformi alle esigenze nutrizionali del bambino nelle diverse fasi<sup>6</sup> e varia in base alla dieta materna, evidenziando, quindi, l'importanza di una buona alimentazione da parte della madre.<sup>7</sup> In alcuni casi è possibile modulare il latte materno attraverso la dieta; ad esempio, nei bambini allattati al seno in cui si sospetta un'allergia al latte vaccino, è consigliata l'eliminazione delle

proteine del latte dalla dieta materna.<sup>8</sup> Altri allergeni noti o sospetti, quali frutta a guscio, frutti di mare e uova, possono essere anch'essi deliberatamente esclusi dalla dieta materna nei casi di sospetta allergia o intolleranza.

## Effetti della disbiosi

Come illustrato nel primo libro di questa serie, sempre più evidenze collegano la disbiosi, ossia un turbamento della colonizzazione intestinale sana e della composizione ottimale del microbiota, allo sviluppo di vari disordini infantili quali allergie, obesità, diabete, coliche infantili, sindrome dell'intestino irritabile (SII), malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) e autismo.<sup>9-17</sup>

## Effetti delle coliche infantili, quali ostacoli per la continuazione dell'allattamento al seno

Nei primi 3 mesi di vita, i neonati sani in genere piangono per una media di 2 ore al giorno.<sup>18</sup> Irritabilità e pianto persistenti e inconsolabili nei neonati ("coliche infantili") possono essere preoccupanti e stressanti per i genitori e per chi si occupa del bambino e i genitori più ansiosi spesso si rivolgono a un operatore sanitario.<sup>18</sup> I dati internazionali indicano che una percentuale compresa tra il 9% e il 26% delle famiglie consulta un medico per l'eccessivo pianto dei neonati.<sup>19</sup> Pertanto, le coliche hanno un impatto significativo sull'armonia familiare e sul bilancio dei costi sanitari.<sup>20</sup> Il pianto eccessivo può essere dovuto a turbamenti fisiologici, malattie, temperamento del neonato o fattori correlati ai genitori, quali livello di capacità e reazione materna.<sup>19</sup>

Alcuni studi hanno suggerito un'associazione tra le coliche infantili e l'interruzione anticipata dell'allattamento al seno.<sup>21</sup> Uno studio ha dimostrato che in almeno la metà dei neonati con coliche l'allattamento esclusivo al seno era stato interrotto a causa di fattori quali le percezioni materne della fame del neonato e i comportamenti relativi alle coliche.<sup>22</sup> Un altro studio ha dimostrato che, indipendentemente dall'educazione della madre o dell'uso di succhietto da parte del neonato, la durata dell'allattamento al seno completo risentiva significativamente della presenza di sintomi di coliche infantili nel bambino.<sup>23</sup>

## Fonti e letture di approfondimento

1. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130:1519-1526.
2. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013;29:184-189.
3. Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr*. 2015. doi: 10.1111/apa.12962.
4. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis*. 2005;37:432-438.
5. British Medical Journal. BMJ Best Practice. Infantile colic. Epidemiology. Available at: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/713/basics/epidemiology.html>. Accessed 17 January 2015.
6. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutrition Res Rev*. 2010;23:23-36.
7. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydrate Polymers*. 2013;93:263-265.
8. Heine RG. Gastrointestinal food allergy and intolerance in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:S38-S41.

9. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b\\_332\\_Prebiotics-Probiotics\\_ILSI\\_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf). Accessed 17 January 2015.
10. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:8886-8897.
11. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36:305-312.
12. Borre Y, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20:509-518.
13. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005;54:987-991.
14. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489: 242-249.
15. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013; 6:295-308.
16. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.

17. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
18. Roberts DM, Ostapchuk M, O'Brien JG. Infantile colic. *Am Fam Physician.* 2004;70:735-740.
19. Long T, Johnson M. Living and coping with excessive infantile crying. *J Adv Nursing.* 2001;34:155-162.
20. Morris S, St James-Roberts I, Sleep J, Gillham P. Economic evaluation of strategies for managing crying and sleeping problems. *Arch Dis Child.* 2001;84:15-19.
21. Akman I, Kusu K, Ozdemir N, et al. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic. *Arch Dis Child.* 2006;91:417-419.
22. Bulk-Bunschoten AMW, van Bodegom S, Reerink JD, Pasker-de Jong PCM, de Groot CJ. Reluctance to continue breastfeeding in The Netherlands. *Acta Paediatr.* 2001;90:1047-1053.
23. Howard CR, Lanphear N, Lanphear BP, et al. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med.* 2006;1:146-155.

# Capitolo 4

## Diagnosi e gestione dei problemi digestivi nei neonati e nei bambini

### Declinazione di responsabilità

Ogni informazione qui fornita sulla diagnosi e la gestione terapeutica dei disturbi gastrointestinali è destinata al solo uso come guida e non deve sostituire un'attenta opera diagnostica e un giudizio clinico appropriato. I dosaggi e le raccomandazioni terapeutici possono variare da un Paese all'altro.



Nei neonati che presentano problemi gastrointestinali può risultare difficile distinguere tra problemi digestivi funzionali (che dovrebbero risolversi spontaneamente nel tempo) e sintomi provocati da condizioni cliniche sottostanti che possono a volte richiedere la consultazione di specialisti per un'ulteriore valutazione clinica.<sup>1</sup> Nella maggior parte dei casi, i disturbi gastrointestinali funzionali più semplici possono essere gestiti valutando le pratiche di alimentazione, rassicurando i genitori e, nei casi in cui sia necessario, offrendo ai neonati un supporto nutrizionale adeguato.<sup>1</sup>

Questo capitolo offre una breve panoramica relativa a diagnosi, prevalenza, cause e gestione di vari disturbi digestivi frequenti, quali rigurgito, vomito, coliche infantili, disordini della defecazione (dischezia, stipsi e diarrea), allergie e ipersensibilità alimentari. Le informazioni sulla gestione clinica vanno intese unicamente come guida e non devono essere considerate un sostituto di un appropriato parere clinico né utilizzate come protocollo applicabile a tutti i neonati. Ulteriori informazioni sono reperibili nelle opere citate come riferimento in calce al presente capitolo.

## Rigurgito e vomito

### Definizioni e diagnosi

Molti neonati e bambini sani manifestano episodi di RGE che implicano la risalita del contenuto gastrico fino all'esofago. Il RGE si manifesta soprattutto con rigurgito clinicamente visibile, che tuttavia potrebbe anche non verificarsi.<sup>2,3</sup> Altri sintomi del RGE associati al rigurgito e/o al vomito sono aspecifici e possono comprendere pianto persistente, irritabilità, inarcamento della schiena e disturbi del sonno.<sup>3</sup> Quando continuano a persistere

sintomi fastidiosi e/o complicanze, spesso viene diagnosticata una malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).<sup>2</sup>

Si definisce “rigurgito” il transito del contenuto gastrico all’interno della faringe o del cavo orale. Secondo i criteri di Roma III, si ha una diagnosi di rigurgito infantile quando il neonato manifesta episodi di rigurgito almeno due volte al giorno per almeno 3 settimane in assenza di postura anomala, apnea, aspirazione, difficoltà di alimentazione o deglutizione, scarso accrescimento ponderale, ematemesi e nausea.<sup>4,5</sup> Tuttavia, può essere necessario intervenire solo se il neonato presenta “più di quattro episodi giornalieri di rigurgito per almeno due settimane”.<sup>1</sup>

Il vomito non è la stessa cosa del rigurgito: si definisce vomito un riflesso del sistema nervoso centrale che coinvolge i muscoli sia involontari sia volontari.<sup>2,4</sup>

## Prevalenza

Il rigurgito è il disturbo gastrointestinale infantile più frequente a livello mondiale e spesso non è motivo di preoccupazione. Si stima che la prevalenza complessiva del rigurgito giornaliero nei bambini di 3-4 mesi sia all’incirca del 50-60%.<sup>2,6,7</sup>

I dati sulla prevalenza riportati variano fra uno studio e l’altro, probabilmente a causa delle differenze nei disegni degli studi e nei criteri diagnostici. Uno studio ha dimostrato che oltre la metà dei bambini manifesta rigurgiti quotidiani a 3-4 mesi di età.<sup>8</sup> Un ampio studio condotto su neonati italiani ha mostrato una prevalenza del 23% nei primi 6 mesi,<sup>9</sup> mentre un altro studio condotto su neonati in Cina ha mostrato una prevalenza del 18% nei primi 6 mesi.<sup>10</sup>

Tuttavia, in uno studio condotto su neonati in Thailandia, la prevalenza del rigurgito quotidiano è stata dell'87% a 2 mesi di età, per ridursi al 46% a 6 mesi e all'8% a 12 mesi.<sup>11</sup>

Circa il 6% dei neonati manifesta vomito.<sup>9</sup>

## Cause

Alcune evidenze suggeriscono che la prevalenza di rigurgito possa essere indipendente dal tipo di alimentazione,<sup>11</sup> ma sono disponibili anche dati da cui si evince che i bambini allattati al seno sono meno soggetti al rigurgito.<sup>8</sup>

All'elevata incidenza di RGE nei neonati contribuiscono fattori quali il lungo tempo trascorso in posizione prona (sdraiata), un apporto relativamente abbondante di liquidi, un esofago corto e uno sfintere esofageo inferiore immaturo.<sup>3</sup> L'eccessiva alimentazione dei bambini può aumentare la pressione endogastrica, provocando un rilassamento spontaneo dello sfintere, che aggrava il reflusso.<sup>6</sup>

## Impatto

Il rigurgito si verifica nella maggior parte dei casi dopo l'ingestione di latte e provoca sintomi scarsi o nulli.<sup>2,12</sup> Secondo i dati epidemiologici, un rigurgito che si manifesti più di quattro volte al giorno (come avviene in circa il 20% dei neonati) è considerato "preoccupante" dai genitori, aumentando la probabilità che questi si rivolgano all'attenzione dei medici.<sup>8,13,14</sup>

La MRGE può avere svariate conseguenze nell'infanzia, quali irritabilità, anemia, impatto negativo sulla crescita e, eventualmente, eventi respiratori quali polmonite da aspirazione.<sup>2</sup> Tuttavia, il solo rigurgito è, in genere, causa soltanto di un numero esiguo di effetti a lungo termine.<sup>2</sup>

## Gestione

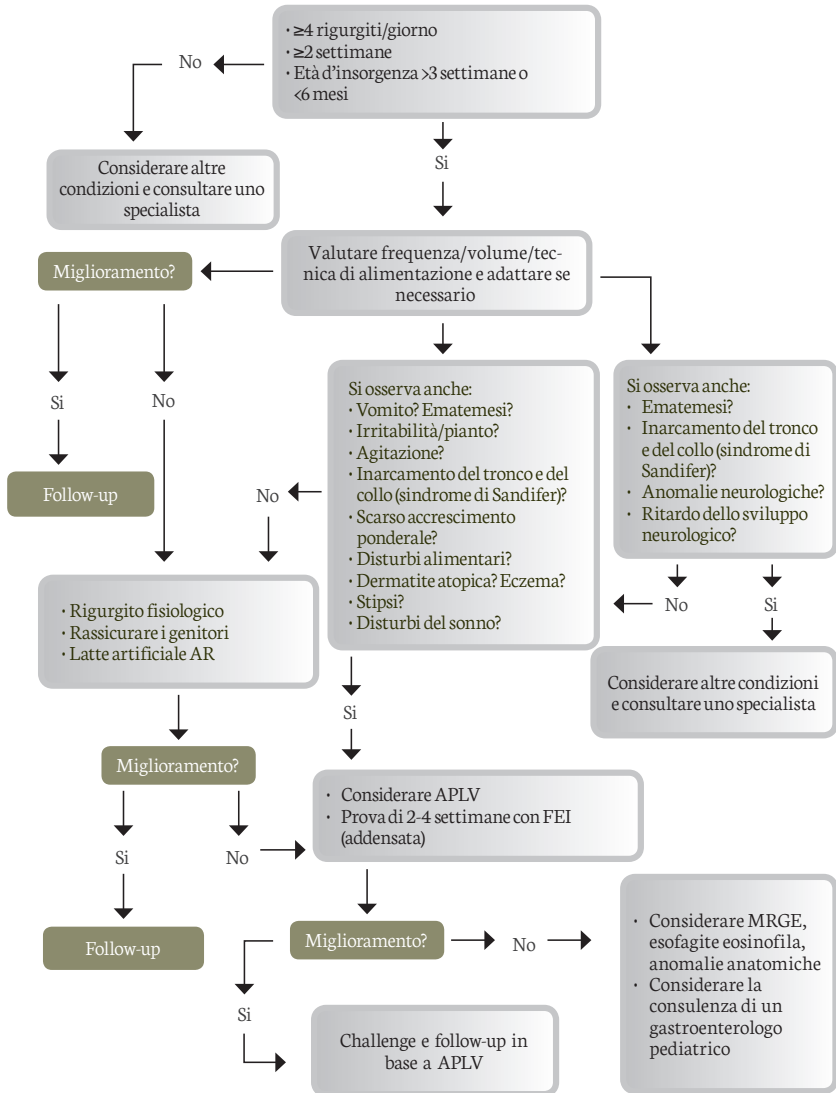
Il rigurgito tende a diminuire significativamente fra 6 e 12 mesi di età e a risolversi spontaneamente nella maggior parte dei bambini sani all'età di 12 mesi.<sup>2,3,13</sup> La gestione può comportare quanto segue (si veda anche la **Figura 4**):

### Approcci non farmacologici/nutrizionali

- Formare e rassicurare i genitori, in particolare per evitare la sovralimentazione, la frequenza di alimentazione e le corrette tecniche di nutrizione.<sup>1,2,6</sup>
- Monitorare la crescita e l'aumento ponderale del neonato, soprattutto in casi di rigurgito problematico e frequente o di vomito persistente.<sup>1,2</sup>
- Considerare il latte artificiale antirigurgito contenente amido di riso, mais o patate, gomma di guar, farina di semi di carrube e/o un rapporto caseina/siero di latte più elevato. Il latte artificiale antirigurgito ha anche dimostrato di ridurre il disagio, migliorare il sonno e l'aumento ponderale.<sup>2,6,12</sup>
- Aggiungere al latte artificiale abituale addensanti commerciali per alimenti, contenenti ad esempio, farina di semi di carrube.<sup>2,6</sup>
- Prendere in considerazione un letto antirigurgito con un angolo della testiera sollevato (40-50°); tuttavia, le evidenze sull'efficacia di questo intervento sono limitate.<sup>15</sup>
- Escludere l'allergia da proteine del latte vaccino (APLV) attraverso un test di eliminazione e reintroduzione, in particolare per i bambini con altre manifestazioni di malattia atopica, quali dermatite atopica e/o respiro sibilante. Ciò può essere ottenuto mediante una dieta priva di latte vaccino della madre che allatta o mediante una formula estensivamente idrolizzata nei bambini alimentati con latte artificiale.<sup>2,6,12</sup>
- Inoltre, le evidenze sulla capacità di prebiotici o probiotici di ridurre il rigurgito sono limitate.<sup>2,16-18</sup>

Si noti che non vi sono indicazioni per trattamenti farmacologici per il rigurgito, quali inibitori della pompa protonica, perfino nei neonati che presentano segni di disagio.<sup>1,2,19</sup> Se il rigurgito non si risolve entro l'età di 12 mesi, si consigliano ulteriori indagini diagnostiche e/o l'intervento di un gastroenterologo pediatrico.<sup>2,6</sup>

**Vi è ampio consenso sul fatto che l'allattamento al seno debba essere continuato nei casi di rigurgito infantile.**



AR, antirigurgito; APLV, allergia alle proteine del latte vaccino; FEI, formula estensivamente idrolizzata; MRGE, malattia da reflusso gastroesofageo

**Figura 4. Algoritmo della gestione del rigurgito nei bambini alimentati con latte artificiale**

Adattato e ristampato con l'autorizzazione di John Wiley and Sons: Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cows milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2015. doi: 10.1111/apa.12962.

## Domande comuni dei genitori: come rispondere\*

### In quali casi un eccesso di rigurgito è da considerarsi preoccupante?

- Rassicurare i genitori sul fatto che la loro preoccupazione più importante deve essere la crescita del bambino. Se le misure antropometriche rientrano nella norma, si può stare tranquilli.
- Indipendentemente dalla frequenza del rigurgito, verificare che il genitore sia consapevole che il trattamento di questa condizione non deve e non può prevedere medicinali.

### Cosa si può fare se si osserva rigurgito in un neonato allattato al seno?

- Sottolineare che è importante continuare con l'allattamento al seno.
- Suggerire la consultazione di uno specialista dell'allattamento o di un medico che abbia ricevuto una formazione specifica sull'allattamento al seno.
- Nei casi in cui vi siano manifestazioni indicative di allergie (ad esempio, la dermatite atopica), la madre può provare ad adottare una dieta priva di latte vaccino.

### Il bambino sembra avere rigurgiti durante quasi tutti gli allattamenti. Cosa posso fare?

- Il rigurgito si verifica frequentemente nei neonati e dipende da molti fattori, tra cui un'immaturità del tratto gastrointestinale. Se non provoca disagio, si consiglia di rassicurare i genitori e di guidarli in modo preventivo. Fare attenzione a non alimentare troppo il bambino. Nei neonati alimentati con latte artificiale, una formula addensata antirigurgito può aiutare a rassicurare i genitori.

*\*I consigli devono essere accompagnati da una valutazione approfondita dei sintomi*

## Coliche infantili

### Definizioni e diagnosi

I neonati in genere nei primi 3 mesi dalla nascita piangono di più che in altri momenti della vita, con picco della frequenza di pianto a 68 settimane. Spesso è difficile stabilire la differenza tra un pianto normale e uno obiettivamente eccessivo, che indica una condizione nota come “coliche infantili”, ma la differenza è relativa alla durata del pianto e dell’agitazione e al fatto che sia possibile consolare il bambino.<sup>20,21</sup>

Secondo i criteri di Roma III, si definiscono coliche infantili gli episodi di irritabilità e pianto o fastidio incontrollabile *senza causa evidente*, che in un bambino altrimenti ben alimentato e sano durano più di 3 ore al giorno, per più di 3 giorni alla settimana, in un arco di tempo di almeno 1 settimana.<sup>4,5</sup>

Il pianto nei bambini con coliche può essere intenso e accompagnato da arrossamento del volto, sollevamento delle gambe, brontolii dello stomaco e flatulenza.<sup>6,22</sup> Generalmente, i sintomi delle coliche infantili si manifestano nella maggior parte dei casi nel tardo pomeriggio e alla sera. Di solito, i sintomi hanno un picco attorno alle 6 settimane di vita<sup>6,22,23</sup> e, in genere, si risolvono spontaneamente entro i 3-4 mesi di età.<sup>22</sup>

### Prevalenza

Le coliche infantili si manifestano spesso durante i primi 3 mesi dopo la nascita. Gli studi basati sui criteri di Roma III rivelano una prevalenza delle coliche infantili tra circa il 6% e il 20% dei bambini a livello mondiale.<sup>7</sup> Le differenze regionali possono essere attribuibili all’uso di diverse metodologie di studio. L’incidenza delle



coliche infantili sembra essere indipendente dal genere, dall'ordine di nascita o dal tipo di alimentazione.<sup>6,22-25</sup>

## Cause

Nonostante la frequenza delle coliche, la loro causa rimane non chiara.<sup>6</sup> Molti studi non hanno riscontrato alcuna anomalia intestinale definita o di altro genere nei neonati che soffrono di coliche.<sup>26</sup> Vengono rilevate malattie sottostanti solo in circa il 5% dei neonati con pianto persistente<sup>27</sup> e alcuni ricercatori ritengono che il comportamento tipico delle coliche infantili sia associato a un'immaturità del sistema nervoso centrale che provoca un comportamento ciclico instabile e disorganizzato.<sup>28</sup> Tuttavia, è stato suggerito che alle coliche contribuiscano vari squilibri gastrointestinali, psicosociali e neuroevolutivi<sup>29</sup> (**Tabella 1**). Nella maggior parte dei neonati, la causa delle coliche infantili è probabilmente complessa e multifattoriale.<sup>22</sup>

Le coliche infantili spesso sono concomitanti a difficoltà di alimentazione<sup>30</sup> e possono essere esacerbate dal clima non favorevole creato dall'inesperienza e dall'ansia dei genitori, con un possibile aumento del rischio di cattiva interazione bambino-genitore e di attaccamento caratterizzato da insicurezza.<sup>22,28,31</sup> Tuttavia, sembra non esservi alcuna associazione fra l'incidenza delle coliche infantili e fattori quali anamnesi familiare, aspetti socioeconomici, genere del bambino o tipo di allattamento.<sup>22</sup>

**Tabella 1. Agenti eziologici che possono contribuire alle coliche infantili<sup>6,22,28,29</sup>**

Categoria	Commenti
<b>Sistema nervoso centrale</b>	<p>Il comportamento disorganizzato e instabile e l'incapacità di autoconfortarsi o addormentarsi può dipendere da un'immaturità del sistema nervoso centrale anziché da un disordine gastrointestinale sottostante.</p> <p>Possono contribuire anche anomalie del sistema nervoso centrale, emicrania infantile o un ematoma subdurale.</p>
<b>Gastrointestinale</b>	
<i>Alterazione della funzionalità/motilità gastrointestinale</i>	<p>La motilità gastrointestinale del bambino può risentire di episodi temporanei di disregolazione del sistema nervoso durante le prime settimane di vita, anche se gli studi causa-effetto rivelano incoerenze. Alcuni studi hanno dimostrato un'associazione tra le coliche infantili e uno squilibrio di determinati ormoni gastrointestinali quali motilina e grelina.</p> <p>Anche la stipsi può contribuire al pianto infantile.</p>
<i>Squilibrio del microbiota intestinale</i>	<p>Si ritiene che una colonizzazione microbica adeguata possa essere un requisito di base per lo sviluppo della funzione immunitaria mucosale fisiologica e alcuni studi hanno dimostrato che differenze nella composizione delle specie di <i>Lactobacillus</i> presenti nel tratto gastrointestinale possono avere un ruolo nell'insorgenza di coliche infantili. Si ritiene che tali squilibri influiscano negativamente sullo sviluppo gastrointestinale, compromettendo la funzione della barriera gastrointestinale e una mancanza di tolleranza alimentare.</p> <p>Alcuni studi sui neonati allattati al seno che soffrono di coliche indicano che alcuni probiotici specifici possono ridurre gli episodi di pianto.</p>
<i>Intolleranza/ipersensibilità alimentare</i>	<p>Sempre più evidenze indicano che le intolleranze alimentari possano essere associate alle coliche infantili. In circa il 25% dei neonati con sintomi di coliche infantili da moderati a gravi, le coliche possono dipendere dal latte vaccino e alcuni studi hanno rilevato una risoluzione in alcuni neonati allattati al seno dopo l'esclusione delle proteine del latte dalla dieta materna. In altri neonati, il latte artificiale standard composto da latte vaccino deve essere sostituito con una formula a base di idrolizzato proteico.</p>
<i>Scarsa attività lattasica/intolleranza al lattosio transitoria secondaria</i>	<p>L'incapacità di scomporre in maniera incompleta tutto il lattosio alimentare fa sì che questo penetri in grandi quantità nell'intestino crasso, dove i batteri delle specie <i>Bifidobacteria</i> e <i>Lactobacilli</i> ne provocano la fermentazione per produrre acido lattico e gas. Questi gas sono ritenuti responsabili della distensione del colon, che può provocare dolore; l'acido lattico e il lattosio possono, inoltre, alterare le pressioni osmotiche del tratto gastrointestinale, attirando acqua nell'intestino e provocando ulteriore distensione.</p>
<b>Altro</b>	<p>Reflusso, stipsi o ragadi retali possono contribuire anch'essi al pianto infantile.</p>
<b>Infezioni</b>	<p>Occorre escludere le malattie virali, l'otite media, le infezioni delle vie urinarie e la meningite.</p>
<b>Traumi</b>	<p>Occorre escludere abuso, fratture ossee e la presenza di corpi estranei nell'occhio o abrasioni della cornea.</p>

## Impatto

Gli FGID, e in quanto tali le coliche infantili, tendono a essere di natura benigna e autolimitanti nella maggior parte dei neonati.<sup>22</sup>

Sebbene il pianto e i problemi di sonno infantili spesso si risolvano spontaneamente, il pianto eccessivo è stato associato alla depressione post-natale, sia come causa sia come conseguenza, che può influire negativamente sulle dinamiche familiari nei modi seguenti:<sup>32,33</sup>

- Compromettendo i rapporti e il sonno dei genitori, nonché le abitudini familiari
- Dando origine a sentimenti di rabbia/frustrazione, disperazione e incapacità
- Riducendo l'interazione diretta con il neonato
- Peggiorando lo stress dei genitori e le difficoltà di concentrazione.

Un aspetto importante è stato rilevato in studi indicanti che il pianto eccessivo può aumentare significativamente il rischio di lesioni non accidentali del bambino.<sup>32,33</sup> Gli operatori sanitari devono prestare particolare attenzione a riconoscere i segni di disagio familiare e valutare bene le risorse di adeguamento della famiglia.<sup>29</sup> La mancanza di informazione adeguata sulla causa delle coliche infantili e sulle strategie di gestione più efficaci può aumentare significativamente i livelli di stress dei genitori;<sup>28</sup> pertanto, questi ultimi hanno bisogno di sostegno durante questo difficile periodo e devono essere rassicurati in merito al fatto che i disordini digestivi funzionali come le coliche infantili sono frequenti e in genere si risolvono in modo naturale nell'arco di qualche mese. Una volta risolte le coliche infantili, le evidenze dimostrano che gli effetti duraturi sui livelli di ansia e depressione materna sono molto scarsi.<sup>29</sup>

Inoltre, è stato evidenziato che le coliche infantili comportano un peso economico sostanziale, dovuto alla necessità di assistenza sanitaria e alla perdita di ore di lavoro dei genitori.<sup>34,35</sup>

Alcuni studi non rilevano differenze nei vari parametri di comportamento all'età di 12 mesi fra i bambini in cui in precedenza sono insorte coliche infantili e quelli che non ne hanno sofferto<sup>29</sup> Tuttavia, altre prove dimostrano che i bambini in cui sono insorti sintomi di coliche infantili da neonati possono manifestare un temperamento più difficile e difficoltà scolastiche nella tarda infanzia, sebbene manchino dati a lungo termine.<sup>22,36</sup> Alcune evidenze indicano che le coliche infantili possono essere associate allo sviluppo di disturbi gastrointestinali funzionali, dolori addominali ricorrenti, disturbi allergici ed emicranie durante l'adolescenza,<sup>37-39</sup> sebbene la letteratura in merito non fornisca prove certe e la causalità sia molto difficile da dimostrare.

Le coliche infantili, sebbene si risolvano per definizione intorno ai 3-4 mesi di vita, possono provocare notevole disagio a neonati e genitori, con possibili conseguenze a lungo termine sul benessere di tutto il nucleo familiare.<sup>4,27,40,41</sup> Anche il pianto eccessivo che non rientra nei criteri delle coliche infantili può essere molto angosciante e logorante per i genitori.

## Gestione

Non esistono regimi terapeutici standard per le coliche infantili.<sup>6</sup> Le analisi sistematiche e le meta-analisi sono caratterizzate da una carenza di prove conclusive relativamente alla maggior parte degli interventi per le coliche infantili, soprattutto per difficoltà di progettazione degli studi e di refertazione dei risultati.<sup>42-45</sup>

In prima istanza, i genitori devono essere rassicurati in merito al fatto che le coliche infantili nei casi standard si risolvono spontaneamente

entro 3-4 mesi di vita e che si tratta di una condizione benigna e autolimitante che, in assenza di altri sintomi, non è motivo di preoccupazione.<sup>25,29</sup>

Gli operatori sanitari possono suggerire ulteriori metodi per confortare il neonato. Gli studi di neonati con coliche infantili hanno dimostrato che tenere in braccio, allattare, portare a passeggio e cullare il bambino possono essere strumenti efficaci per calmarlo nell'87% dei casi; anche avvolgerlo in fasce può essere efficace.<sup>46,47</sup>

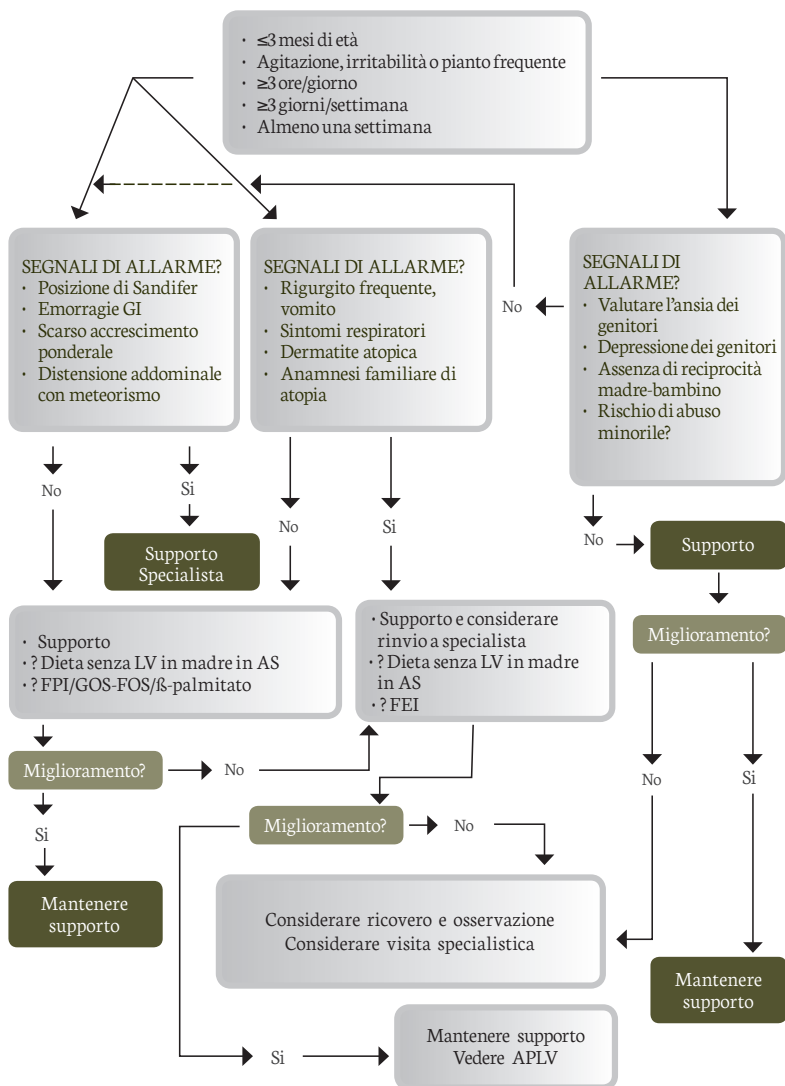
**Le madri che allattano al seno devono essere incoraggiate a continuare a farlo.**

In genere, non vi è necessità di trattamento medico e mancano evidenze sicure a sostegno dell'adozione di approcci medici con o senza prescrizione.<sup>1,25</sup> Nello specifico, non vi sono prove sull'utilità di inibitori della pompa protonica, dicicloverina, cimetropio, simeticone o diciclomina nei neonati con coliche.<sup>42,48,49</sup>

Nonostante ciò, si possono prendere in considerazione vari approcci di gestione, fra cui i seguenti (si vedano anche le **Figure 5 e 6**):

## Approcci non farmacologici:

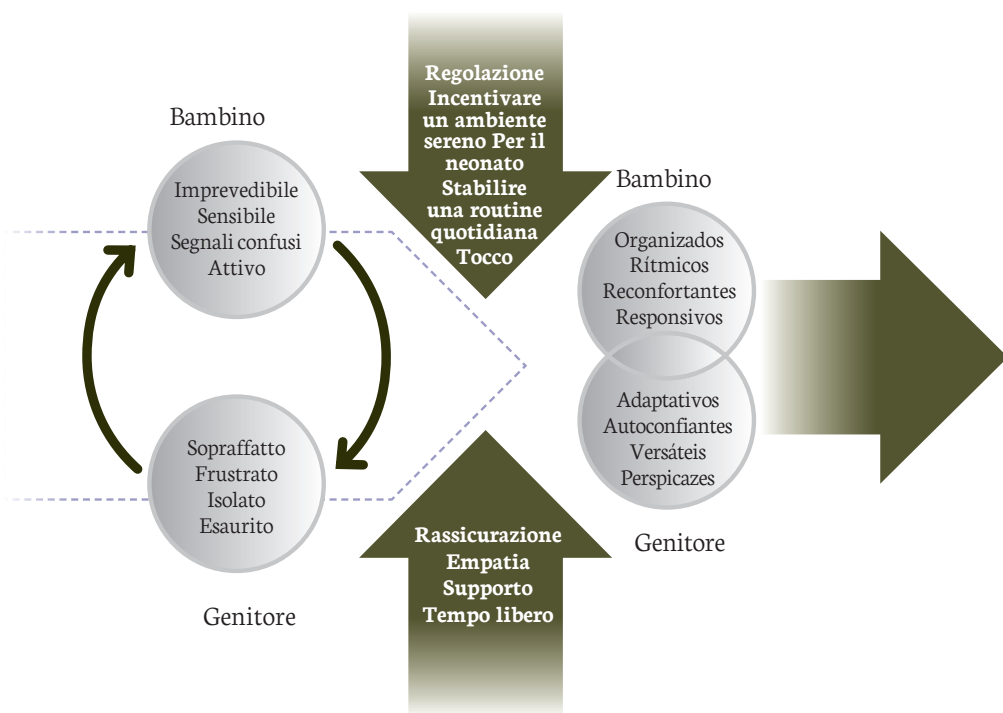
- Visitare attentamente il neonato per escludere malattie organiche.<sup>1</sup>
- Escludere segni di allarme quali vomito, inarcamento della schiena/sindrome di Sandifer, emorragie gastrointestinali, scarso accrescimento ponderale, nonché una possibile ansia genitoriale sproporzionata, depressione genitoriale, mancanza di legame genitore-bambino e segni di abuso minorile.<sup>1</sup>
- Valutare la tecnica di alimentazione. Uno studio ha dimostrato che il prolungato svuotamento di un seno prima di passare all'altro, in luogo dello svuotamento di entrambi i seni in egual misura a ogni poppata, può ridurre l'incidenza delle coliche infantili nei primi 6 mesi di vita.<sup>50</sup>
- Se i genitori fumano, è necessario consigliare loro di smettere: svariati studi hanno identificato il fumo dei genitori come fattore di rischio per le coliche infantili.<sup>51,52</sup>
- Escludere la possibilità di APLV.<sup>1,33</sup>
  - Identificare sintomi quali eczema, respiro sibilante e anamnesi familiare di atopia.
  - Consigliare alla madre di evitare il latte vaccino per 2-4 settimane durante l'allattamento.
- Per i neonati allattati esclusivamente al seno, l'alimento sospetto (ad esempio, il latte vaccino) viene eliminato dalla dieta della madre.<sup>53</sup>
- Nei neonati alimentati con latte artificiale, considerare la riduzione del lattosio dalla dieta, ad esempio, adottando latte con basso contenuto di lattosio o latte fermentato con lattasi nei casi in cui si sospetta intolleranza al lattosio transitoria secondaria.<sup>54,55</sup> La riduzione del lattosio non è tuttavia consigliata di routine, data la mancanza di evidenze conclusive.<sup>22,48,56</sup> I neonati con coliche dovute a fattori diversi dall'intolleranza al lattosio transitoria secondaria non ne trarranno giovamento.<sup>22</sup>
- Nei neonati alimentati artificialmente, prendere in considerazione il supporto dietetico con formula a base di idrolizzato proteico parziale con miscele di beta-palmitato e prebiotiche di galatto-oligosaccaridi a catena corta (GOScc) e frutto-oligosaccaridi a catena lunga (FOScl).<sup>57</sup>
- Considerare il trattamento dei neonati allattati al seno con il probiotico *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Le evidenze a supporto di questo approccio sono tuttavia controverse. Tre studi indipendenti, controllati, randomizzati, in doppio cieco hanno dimostrato coerentemente una riduzione del pianto nei bambini allattati esclusivamente al seno.<sup>58-60</sup> Tuttavia, uno studio randomizzato più esteso condotto in Australia non ha dimostrato benefici significativi fra bambini allattati al seno e bambini allattati artificialmente.<sup>43</sup> Le analisi e le meta-analisi sull'argomento hanno concluso che le evidenze a sostegno dell'utilizzo di *L. reuteri* nei neonati allattati artificialmente non sono sufficienti e richiedono ulteriore valutazione.<sup>43,61,62</sup>
- Si noti che le prove a sostegno di trattamenti alternativi o erboristici quali terapia chiropratica, massaggi spinali, estratto di finocchio, estratto di menta piperita o soluzioni di saccarosio sono limitate.<sup>29,63-67</sup>
- Rinviare a specialista per ulteriore diagnosi e osservazione se non si riscontrano miglioramenti dopo le modifiche della dieta.<sup>1</sup>



AS, allattamento al seno; LV, latte vaccino; APLV, allergia alle proteine del latte vaccino; FEI, formula estensivamente idrolizzata; FOS, frutto-oligosaccaridi; GOS, galatto-oligosaccaridi; FPI, formula parzialmente idrolizzata

**Figura 5. Algoritmo per la gestione delle coliche nei neonati**

Adattato e ristampato con l'autorizzazione di John Wiley and Sons: Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cows milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2015. doi: 10.1111/apa.12962.



**Figura 6. Modello teorico dell'irritabilità infantile e requisiti di supporto per bambini e genitori**

Riprodotta su autorizzazione da Wolters Kluwer Health, Inc: Keefe MR. Irritable infant syndrome: Theoretical perspectives and practice implications. *ANS Adv Nurs Sci.* 1988;10(3):70-78.



### **Educare e informare i genitori dei neonati con coliche infantili**

Insieme alla rassicurazione e al sostegno, si possono offrire ai genitori i seguenti suggerimenti pratici:

- Ridurre al minimo gli stimoli tenendo il bambino in un ambiente sicuro in cui sia lui sia i genitori possano riposare adeguatamente
- Favorire il rutino
- Avvolgere il bambino in fasce
- Cambiare posizione; ad esempio, provare a camminare tenendo il bambino a pancia in giù, sostenendolo con una mano sotto lo stomaco
- Utilizzare un leggero “rumore bianco”, ad esempio, accendendo un ventilatore o un apparecchio elettrico nelle vicinanze
- Cullare il bambino in una sedia a dondolo, su un seggiolino per neonati o un passeggino; se non si è troppo stanchi, portarlo a fare un giro in macchina
- Contatto pelle a pelle e/o massaggio delicato
- Mettere il bambino in una fascia porta-bebè
- Mantenere adeguate routine, se possibile
- Rimanere più calmi possibile; l'agitazione del bambino può essere esacerbata da un genitore stressato e ansioso
- Prendersi un po' di tempo libero affidando il neonato al coniuge o a un familiare fidato
- Telefonare a un centro di supporto locale o recarsi dal medico o da un infermiere se si è preoccupati

Gli interventi da evitare o per i quali non vi sono evidenze comprovate sono:<sup>68-70</sup>

- Inibitori della pompa protonica, dicicloerina, cimetropio o diciclomina
- Agenti antischiuma quali simeticone
- Agopuntura
- Composizioni erboristiche (ad esempio, la cosiddetta “acqua gripe”)
- Alimenti (ad esempio, il miele) o bevande non adatti ai neonati

## Domande comuni dei genitori: come rispondere\*

### Perché il mio bambino non smette di piangere? Ha qualcosa che non va?

Chiedere al genitore per quanto tempo piange il bambino, per verificare se la durata del pianto è effettivamente eccessiva. Consigliare al genitore di tenere un diario dei comportamenti di pianto del bambino e dei possibili eventi scatenanti. Confermare al genitore che una certa quantità di pianto è normale. Se è eccessivo, rassicurare il genitore sul fatto che le coliche infantili si verificano spesso, che nell'arco di pochi mesi il bambino smetterà di manifestarle e che non sono associate a effetti avversi a lungo termine.

### Cosa posso fare per far smettere di piangere il mio bambino?

La cosa migliore che possono fare i genitori è mantenere la calma, perché i neonati sono molto sensibili all'ansia dei genitori. Provare i vari metodi per confortare il bambino (si veda il riquadro). Tenere il neonato in un ambiente privo di fumo, dato che il fumo dei genitori è stato associato alle coliche infantili.

*\*I consigli devono essere accompagnati da una valutazione approfondita dei sintomi*

## Stipsi funzionale

### Definizioni e diagnosi

La frequenza della defecazione nei neonati sani dipende dall'età e dal metodo di alimentazione. La frequenza delle evacuazioni varia da più di quattro al giorno nella prima settimana dopo la nascita, a circa due al giorno a 2 anni di età e a circa una al giorno a 4

anni di età.<sup>71</sup> Tuttavia, una diagnosi di stipsi può essere complicata dal fatto che è perfettamente normale per bambini sani allattati al seno trascorrere una settimana (o in casi eccezionali fino a 3 settimane) senza defecare, mentre altri neonati possono defecare fino a 12 volte al giorno.<sup>6</sup> Gli operatori sanitari devono essere consapevoli dei normali modelli di defecazione per saper differenziare fra una situazione normale e una anomala.

Nella maggior parte dei casi, non si rilevano condizioni mediche sottostanti e la stipsi viene definita “funzionale”.<sup>35</sup>

I criteri di Roma III definiscono stipsi funzionale nei primi anni di vita (fino a 4 anni) una condizione che soddisfi come minimo due dei seguenti criteri per almeno un mese:<sup>4,5,35</sup>

- Due o meno defecazioni alla settimana
- Anamnesi di eccessiva ritenzione fecale
- Anamnesi di evacuazioni dolorose o con feci dure
- Presenza di una grande massa fecale nel retto
- Anamnesi di feci di grande diametro

I sintomi collaterali possono comprendere irritabilità, calo dell'appetito e/o sazietà precoce, che può scomparire immediatamente dopo l'emissione di feci grandi e sode.<sup>5,35</sup>

Gli approcci diagnostici comprendono:<sup>35</sup>

- Esclusione di condizioni sottostanti raccogliendo un'anamnesi dettagliata

- Esame obiettivo (concentrarsi sui parametri di crescita; osservazione dell'addome, ad es. tono muscolare, distensione, massa fecale; e ispezione delle regioni perianale e lombosacrale)
- Adozione di una prova con formula estensivamente idrolizzata, in caso di sospetto clinico di APLV.

## Prevalenza

Le stime della prevalenza della stipsi funzionale infantile variano, presumibilmente a causa delle differenze nel disegno e nella popolazione dello studio e delle differenze nelle definizioni di stipsi funzionale rispetto alla stipsi con patologia sottostante. Gli studi stimano la prevalenza complessiva della stipsi funzionale nel primo anno di vita in una misura di circa il 314%,<sup>7,35,71,72</sup> con un aumento della prevalenza durante il secondo anno dopo la nascita.<sup>7,72</sup> Entrambi i sessi sembrano essere colpiti con la stessa frequenza.<sup>72</sup> Uno studio, che ha distinto i neonati in base al tipo di alimentazione, ha rilevato un'incidenza di feci dure solo nell'1% dei neonati allattati al seno, rispetto al 9% dei neonati alimentati con latte artificiale standard senza prebiotici.<sup>73</sup>

La stipsi rappresenta circa il 3% delle consultazioni di pediatri e fino al 25% dei ricorsi a gastroenterologi pediatrici.<sup>71</sup>

## Cause

La stipsi è un disturbo comune fra i neonati, specialmente durante la transizione dal latte materno al latte artificiale o agli alimenti solidi.<sup>6,73</sup> Più è giovane il neonato, più sono elevate le probabilità di cause anatomiche o organiche, sebbene la stipsi funzionale rimanga la causa più frequente a qualsiasi età, rappresentando il 97% dei casi di stipsi infantile.<sup>72</sup>

La patogenesi della stipsi funzionale non è completamente chiara. Una causa frequente sembra essere un comportamento acquisito di trattenimento dell'evacuazione dopo un'esperienza di defecazione dolorosa; la mucosa rettale assorbe continuamente acqua dalle feci trattenute, determinando una massa fecale dura, difficile e dolorosa da espellere. La stipsi funzionale può, quindi, diventare un ciclo persistente.<sup>71</sup>

I fattori all'origine di una defecazione dolorosa nei primi mesi dopo la nascita non sono chiari; tuttavia, la stipsi funzionale sembra essere più spesso associata all'allattamento artificiale, mentre l'allattamento al seno si è dimostrato un fattore protettivo dall'insorgenza della stipsi nei primi 3 mesi di vita.<sup>71</sup>

È stato dimostrato che la stipsi in alcuni neonati è collegata all'assunzione di proteine del latte vaccino o dall'uso di olio di palma quale fonte principale di grassi nel latte artificiale per neonati.<sup>35,73</sup> Inoltre, la ricerca suggerisce che la stipsi possa essere associata a un'alterazione del microbiota intestinale.<sup>74</sup> I batteri commensali benefici producono acidi grassi a catena corta attraverso la fermentazione degli oligosaccaridi del latte materno nel tratto gastrointestinale; gli acidi grassi a catena corta offrono molti benefici, fra cui la stimolazione della motilità intestinale.<sup>75</sup>

## Impatto

La stipsi funzionale tende ad essere di natura benigna e autolimitante nella maggior parte dei neonati.<sup>1</sup> Tuttavia, in un sottoinsieme di bambini, la stipsi funzionale può persistere fino all'età adulta.<sup>76</sup>

## Gestione

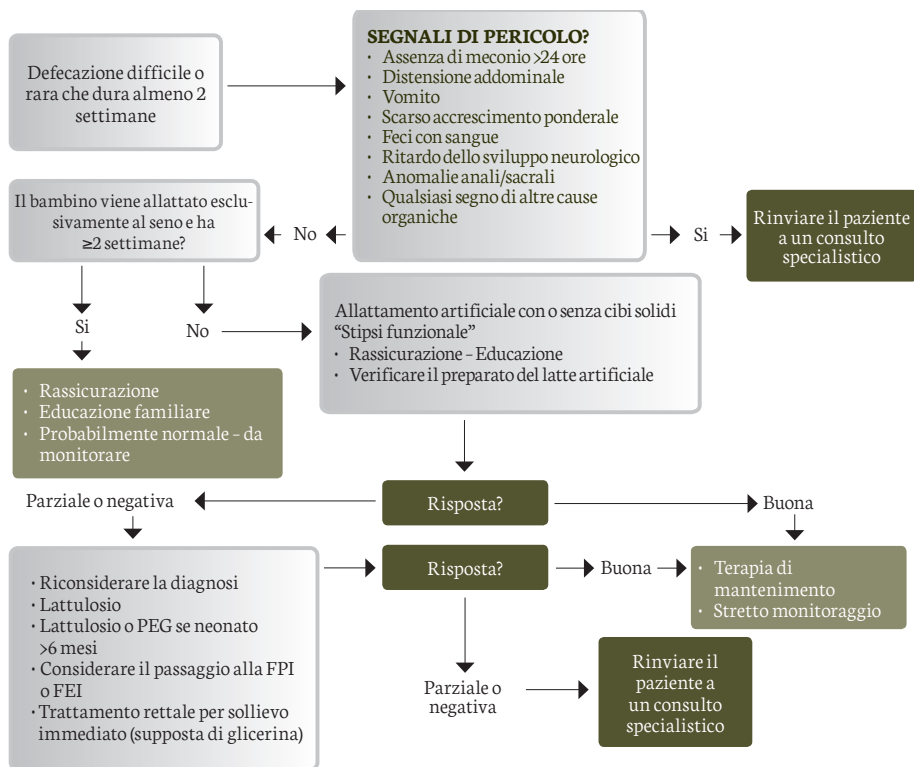
È necessario ottenere un'anamnesi completa, comprendente gli schemi di espulsione del meconio dopo la nascita. La mancata espulsione del meconio entro 24 ore dalla nascita deve generare il sospetto di malattia di Hirschsprung o di fibrosi cistica.<sup>35</sup> Inoltre, deve essere effettuata una esplorazione rettale digitale per valutare la sensibilità perianale, il calibro, la posizione e il tono dell'ano, la presenza di riflesso perineale, fessure o prolasso.<sup>4,6,35</sup>

Se la probabilità di una condizione organica sottostante è bassa, dovrebbe essere sufficiente rassicurare i genitori e seguire da vicino il neonato.<sup>6</sup> Tuttavia, potrebbe essere necessario intervenire per alleviare i sintomi, anche se questi non soddisfano i criteri di Roma III presentati sopra.

Di seguito sono elencati gli approcci farmacologici e non farmacologici consigliati (si veda inoltre la **Figura 7**):

Approcci non farmacologici:	Approcci farmacologici:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aggiungere fibra alimentare fino alla dose normale consigliata<sup>6,77</sup></li> <li>• Se è appropriato per l'età, assicurare un normale apporto di liquidi, compresi succhi di frutta contenenti sorbitolo (ad es. prugna, pera e mela)<sup>1,6,77,78</sup></li> <li>• Considerare un latte artificiale per neonati contenente proteine parzialmente idrolizzate e/o prebiotici (quale una miscela di GOScc/FOScl)<sup>1,6</sup></li> <li>• Il lattulosio si è mostrato utile per alleviare la stipsi,<sup>77,78</sup> ma provoca flatulenza in un sottogruppo di neonati<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicole polietilenico (PEG) con o senza elettroliti per 3-6 giorni<sup>1,35</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Il PEG è registrato nella maggior parte dei Paesi dall'età di sei mesi in poi e ha dimostrato di essere efficace tanto quanto il lattulosio, con un numero inferiore di effetti collaterali</li> <li>➤ Per il mantenimento, l'ESPGHAN/NASPGHAN consiglia di continuare la terapia per almeno 2 mesi e di interromperla quando il neonato è asintomatico per almeno un mese</li> </ul> </li> <li>• Enteroclistmi una volta al giorno per 3-6 giorni se il PEG non è sufficiente o disponibile ed è necessario un sollievo immediato o l'eliminazione di una compattazione fecale<sup>35</sup></li> <li>• Latte di magnesio (dopo attenta considerazione come trattamento aggiuntivo o di seconda linea)<sup>1,35</sup></li> </ul>

I casi di stipsi funzionale persistente accompagnati da dolore, irritabilità o calo dell'appetito devono essere esaminati da un gastroenterologo pediatrico. Fra questi casi persistenti, il 50% potrà guarire senza la necessità di trattamento lassativo continuato dopo 6-12 mesi.<sup>35</sup>



AS, allattamento al seno; FEI, formula estensivamente idrolizzata; LA, latte artificiale; PEG, glicole polietilenico; FPI, formula parzialmente idrolizzata

Defecazione rara: <1/3 giorni in LA e <1/7 giorni in AS

**Figura 7. Algoritmo per la gestione della stipsi nei neonati**

Adattato e ristampato con l'autorizzazione di John Wiley and Sons: Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2015;doi: 10.1111/apa.12962.

## Educare e informare i genitori dei neonati con stipsi funzionale

- L'educazione dei genitori è l'aspetto più importante della gestione. È importante coinvolgere i genitori e offrire rassicurazione e monitoraggio.<sup>35</sup>
- Spiegare ai genitori che la stipsi funzionale è uno dei disturbi digestivi benigni più frequenti nei primi mesi di vita. In genere scompare nel tempo e possono essere sufficienti modifiche della dieta per risolvere i sintomi.<sup>6</sup>
- Incoraggiare i genitori a tenere un diario della frequenza di defecazione per tenere traccia degli schemi e dei miglioramenti.

## Domande comuni dei genitori: come rispondere\*

Quali modifiche della dieta possono aiutare ad alleviare la stipsi del mio bambino? È utile l'apporto di fibre o liquidi?

- È consigliato un normale apporto di liquidi e fibre. Un apporto eccessivo non ha mostrato maggiore efficacia.
- Gli oligosaccaridi prebiotici in combinazione con altri ingredienti, quali beta-palmitato e idrolizzati proteici, si sono rivelati utili per ammorbidire le feci nei neonati stitici.<sup>79,80</sup>
- È possibile considerare la prolungata somministrazione di lattulosio e PEG (>6 mesi di età) per più settimane/mesi.
- Possono essere indicate ingenti quantità di idrolisati proteici se si sospetta APLV.

*\*I consigli devono essere accompagnati da una valutazione approfondita dei sintomi*



## Dischezia

### Definizioni e diagnosi

La dischezia è diversa dalla stipsi. I criteri di Roma III descrivono la dischezia come sforzo o pianto che dura almeno 10 minuti prima dell'espulsione di feci molli invece che dure, in neonati altrimenti sani.<sup>4,5</sup> La dischezia tende a svilupparsi nei primi 6 mesi di vita e può manifestarsi svariate volte al giorno.<sup>72,77</sup>

### Prevalenza

La prevalenza della dischezia infantile è difficile da stabilire, dal momento che una diagnosi errata di stipsi è molto comune fra i neonati a cui sia stata prescritta una visita specialistica gastroenterologica.<sup>81</sup> Due studi hanno riportato la reale prevalenza della dischezia secondo i criteri di Roma III. In un recente studio trasversale statunitense, la prevalenza osservata era del 2% fra i neonati di età inferiore a 12 mesi.<sup>7</sup> Un recente studio prospettico su 1.292 neonati nei Paesi Bassi ha rilevato che il 3,9% soddisfaceva i criteri di Roma III per la dischezia a 1 mese e lo 0,9% a 3 mesi. Tuttavia, questo studio ha mostrato tassi molto più alti di sintomi di dischezia riportati dai genitori che non soddisfacevano strettamente i criteri di Roma III a un'età di 1 e 3 mesi (rispettivamente il 17,3% e il 6,5%).<sup>82</sup>

### Cause

La dischezia tende a essere una condizione autolimitante e sembra correlata a un'attività gastrointestinale e dei muscoli del pavimento pelvico immatura, che pregiudica una corretta coordinazione, con un conseguente aumento della pressione addominale.<sup>81</sup>

## Impatto

Il dolore e le difficoltà di defecazione possono causare sconcerto ai neonati e a chi si occupa di loro.<sup>72</sup>

## Gestione

Le evidenze suggeriscono che i neonati con dischezia lieve e autolimitante invariabilmente migliorano nell'arco di alcune settimane senza un intervento specifico.

### Approcci non farmacologici:

- Osservazione<sup>78</sup>
- Rassicurazione sulla natura benigna della condizione<sup>72,77,78</sup>
- Educazione dei genitori<sup>72</sup>
- Sconsigliare ai genitori di tentare la stimolazione rettale, per evitare la cronicizzazione della dischezia<sup>72,77</sup>

## Diarrea funzionale

L'assorbimento e la secrezione di acqua ed elettroliti all'interno del tratto gastrointestinale è un processo dinamico e dall'equilibrio delicato; la diarrea può manifestarsi quando si perde questo equilibrio.<sup>83</sup>

Le infezioni gastrointestinali possono dare origine a diarrea osmotica, secretoria o infiammatoria.<sup>84</sup> La diarrea acuta nell'infanzia è nella maggior parte dei casi dovuta a infezioni, che devono essere escluse per prime quando si cerca di ottenere una diagnosi. Gli agenti infettivi possono danneggiare la mucosa gastrointestinale (ad esempio, nei casi di rotavirus) o produrre tossine (ad esempio, nel caso del colera), provocando sintomi di diarrea. La diarrea infettiva può diventare cronica in vari

casi, ad esempio, nelle infezioni provocate da cytomegalovirus, cryptosporidium o giardia.<sup>83</sup>

Nei Paesi in via di sviluppo la diarrea cronica è spesso associata a infezioni intestinali persistenti e presenta un elevato rapporto caso/letalità. Tuttavia, in questi Paesi, la diarrea cronica tipicamente ha un corso più benigno con una gamma più vasta di cause possibili.<sup>84</sup> Qui l'APLV, l'intolleranza al fruttosio o al lattosio, la malattia celiaca e perfino la fibrosi cistica sono cause relativamente frequenti di diarrea cronica. Talvolta, gli antibiotici possono essere causa di diarrea da disbiosi microbica.<sup>83-85</sup>

Questa sezione si concentrerà principalmente sulla *diarrea funzionale* non dovuta a causa sottostante nota in neonati altrimenti sani. Si riferirà, quindi, alle situazioni in cui tutte le cause citate sopra siano state escluse.

## Definizioni e diagnosi

La frequenza delle evacuazioni nei neonati sani è molto variabile<sup>83</sup> e complica, quindi, la diagnosi di diarrea funzionale infantile. Una diagnosi di diarrea funzionale nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età in base ai criteri di Roma III richiede la presenza di tutte le caratteristiche seguenti:<sup>4,5</sup>

- Espulsione giornaliera indolore e ricorrente di tre o più feci non formate
- Durata dei sintomi superiore a 4 settimane
- Insorgenza dei sintomi fra 6 e 36 mesi di età
- Espulsione di feci durante le ore di veglia

- Assenza di scarso accrescimento ponderale quando l'apporto calorico è adeguato.

Spesso definita in passato “diarrea del divezzo”, la diarrea funzionale nei bambini inizia tipicamente fra uno e tre anni di età; una diagnosi al di sotto dell'età di due anni è poco frequente.<sup>84</sup>

In teoria, si ottiene una diagnosi di diarrea funzionale per esclusione. Nei bambini con aumento ponderale normale e non affetti da patologie sottostanti, la diagnosi più probabile è la diarrea funzionale.<sup>84</sup> Le possibili cause di diarrea cronica devono essere escluse in base alle condizioni generali del bambino, le caratteristiche predominanti della diarrea e la disfunzione intestinale. Nei bambini che crescono bene con diarrea cronica non è necessario escludere ogni possibile causa di diarrea cronica.

La valutazione diagnostica deve iniziare con l'età (attuale e al momento dell'insorgenza), la natura dell'insorgenza, l'andamento dell'allattamento e del peso e l'anamnesi familiare. L'esame delle feci (acquosità, presenza di sangue/muco, presenza o assenza di particelle di cibo non digerito, steatorrea) può fornire informazioni preziose sull'andamento del malassorbimento o dell'infiammazione. Deve seguire un approccio d'indagine per fasi per ridurre al minimo l'invasività per il bambino ed evitare costi inutili.<sup>84</sup> È importante adottare un approccio equilibrato basato sulle scoperte cliniche: evitare esami non necessari, tranne quando ciò significherebbe trascurare una causa organica e trattabile di diarrea cronica.

## Prevalenza

Gli studi sulla prevalenza della diarrea infantile funzionale sono scarsi e complicati dall'elevato numero di cause non funzionali sottostanti, specialmente le infezioni. Un ampio studio sui bambini

condotto in Italia ha evidenziato un'incidenza del 4% della diarrea funzionale nei neonati dalla nascita ai 6 mesi di età.<sup>9</sup> Uno studio trasversale statunitense ha rilevato una prevalenza della diarrea funzionale secondo i criteri di Roma III pari al 2% fra i bambini sotto i 12 mesi di età e pari al 6% nei bambini di età compresa tra 1 e 3 anni.<sup>7</sup>

## Impatto

La diarrea cronica può compromettere lo sviluppo sia fisico sia intellettuale.<sup>83,86</sup> Tuttavia, in ragione dello scarso numero di studi, la complessità della diagnosi e la sovrapposizione dei sintomi con altre eziologie, non disponiamo di evidenze conclusive sull'impatto a lungo termine della diarrea funzionale. Per definizione, la diarrea funzionale non ha un impatto negativo sullo sviluppo.

## Gestione

### Approcci non farmacologici:

- Non è necessario adottare alcuna terapia specifica su bambini altrimenti sani e caratterizzati da normale crescita.<sup>4</sup>
- Cambiare spesso il pannolino per evitare l'eritema da pannolino.
- Osservare se si manifestano sintomi diversi da quelli citati in "Definizione e diagnosi" durante il follow-up. Questi devono essere considerati segni di avvertimento e devono essere escluse altre cause di diarrea durante l'elaborazione clinica.<sup>1</sup>

## Flatulenza

### Cause

La presenza di una certa quantità di gas nel tubo digerente è prevedibile. Tuttavia, quando se ne accumula troppo, potrebbero essere presenti determinati segni e sintomi, quali distensione addominale, dolore che provoca intensa agitazione o pianto, flatulenza, feci molli, rigurgito frequente e diarrea.<sup>6</sup>

Il gas addominale in eccesso può essere dovuto a tecniche di allattamento inappropriate che provocano la deglutizione di aria, una scarsa attività della lattasi intestinale, un malassorbimento secondario del lattosio o un malassorbimento del fruttosio,<sup>6,87</sup> che determinano la produzione di una grande quantità di gas di idrogeno come sottoprodotto della fermentazione.

### Gestione

Il gas eccessivo in genere si risolve entro qualche mese.

#### Approcci non farmacologici:<sup>6,54,55,88-91</sup>

- Rassicurazione
- Esame obiettivo
- Valutazione della tecnica di alimentazione
- Si può provare a seguire per un breve periodo una dieta priva di lattosio o a basso tenore di lattosio oppure latte artificiale fermentato nei bambini che soffrono di flatulenza.

## Allergie alimentari: allergia al latte vaccino

### Definizioni e diagnosi

I neonati possono presentare una gamma diversificata di sintomi, scatenati da un'allergia alle proteine di determinati cibi. Questi sintomi possono essere gastrointestinali, cutanei, respiratori o cardiovascolari.<sup>92</sup> Prendendo in considerazione l'ampia gamma di patologie e organi immunitari diversi che possono essere colpiti, nella categoria delle allergie alimentari rientra un ampio spettro di malattie. I sintomi gastrointestinali delle allergie alimentari devono essere distinti dalle reazioni di intolleranza non immunologiche agli elementi costitutivi dei cibi (si veda la sezione seguente); i sintomi possono essere difficili da distinguere a causa del loro spettro diversificato e sovrapposto di manifestazioni e cause sottostanti.<sup>87</sup>

Non esistono esami diagnostici semplici per le allergie alimentari. La raccomandazione attuale è un test di provocazione alimentare in doppio cieco, controllato verso placebo.<sup>92</sup> La diagnosi clinica può invece in molti casi basarsi innanzitutto sul miglioramento del quadro clinico dopo l'eliminazione dell'allergene sospetto dalla dieta e da una ricaduta dopo la reintroduzione. Le biopsie gastrointestinali possono offrire ulteriori indicazioni diagnostiche nei casi in cui sia necessario.<sup>87</sup>

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è la causa più frequente di allergie alimentari nei neonati e nei bambini a livello globale.<sup>93</sup> I sintomi generali di APLV possono comprendere rigurgito, diarrea o vomito cronici, difficoltà di alimentazione, comportamenti instabili, turbamento dei ritmi del sonno, scarso accrescimento ponderale e sintomi atopici quali manifestazioni cutanee (ad esempio, eritema/dermatite), sintomi respiratori (ad

esempio, respiro sibilante) o orticaria. Le patologie gastrointestinali superiori e inferiori comprendono: infiammazione mucosale, ulcera, danneggiamento dei villi dell'intestino tenue, alterazioni della permeabilità intestinale, anomalie della motilità gastrointestinale, enterocolite e proctocolite.<sup>6,87</sup>

## Prevalenza

Diversi studi rilevano un'incidenza variabile delle allergie alimentari; una meta-analisi di ampia portata incentrata sulle allergie al latte vaccino, alle uova, alle arachidi e ai frutti di mare nei bambini ha evidenziato una prevalenza generale del 3,5%.<sup>93</sup> Negli ultimi anni è stato osservato un aumento della prevalenza delle allergie alimentari, sia nei Paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo.<sup>94,95</sup>

L'APLV colpisce circa il 2-3% dei bambini di età inferiore a 2 anni,<sup>96,97</sup> mentre, ad esempio, gli studi sull'allergia alle arachidi sia negli Stati Uniti sia nel Regno Unito indicano una prevalenza circa dell'1%.<sup>94</sup>

È stato osservato che circa il 50% dei bambini partecipanti a studi osservazionali di coorte smette di soffrire di APLV a circa 1 anno di età, dimostrando di avere sviluppato una tolleranza alle proteine del latte vaccino.<sup>87,98,99</sup> Tuttavia, sebbene la maggior parte dei bambini, crescendo, non presenti più allergie a latte, uova, grano e soia, altre allergie, come quelle alle arachidi, alle noci, al pesce e ai molluschi, spesso persistono fino all'età adulta.<sup>94</sup>

## Cause

Le cause delle allergie alimentari sono complesse e multifattoriali; la predisposizione genetica, i fattori ambientali e lo stato di salute sono importanti fattori di modulazione. Tuttavia, non è noto il



motivo per cui in alcuni bambini si attiva il sistema immunitario che però non riesce a sviluppare tolleranza verso antigeni alimentari altrimenti innocui.<sup>100</sup>

È stato ipotizzato che la disbiosi microbica intestinale sia associata allo sviluppo di allergie alimentari. Considerato che un microbiota intestinale sano è essenziale per il corretto sviluppo del sistema immunitario nell'infanzia, lo sconvolgimento della colonizzazione gastrointestinale appropriata e del consolidamento del microbiota può interferire con il processo di sviluppo immunitario, facendo sì che il sistema immunitario abbia reazioni eccessive ad antigeni innocui, fra cui le proteine dei cibi.<sup>101</sup>

## Impatto

Se un'allergia alimentare non viene diagnosticata tempestivamente, si rischiano carenze nutrizionali e problemi di crescita.<sup>6,87</sup> Inoltre, i bambini che soffrono di APLV sono esposti a un maggiore rischio di presentare altre allergie in futuro.<sup>102</sup>

Le allergie alimentari dei bambini hanno, inoltre, pesanti ricadute sulla qualità di vita della famiglia. Le abitudini quotidiane della famiglia possono essere fortemente perturbate e si rende necessaria una pianificazione pratica per essere certi di evitare tutti i cibi allergenici e la contaminazione incrociata in occasione di vacanze, viaggi e pasti fuori casa.<sup>103</sup>

Inoltre, l'onere economico sanitario delle allergie alimentari è significativo.<sup>103</sup>

## Gestione

In caso di APLV, è necessario eliminare il latte vaccino dalla dieta (si veda inoltre la **Figura 8**).

**Approcci non farmacologici:**

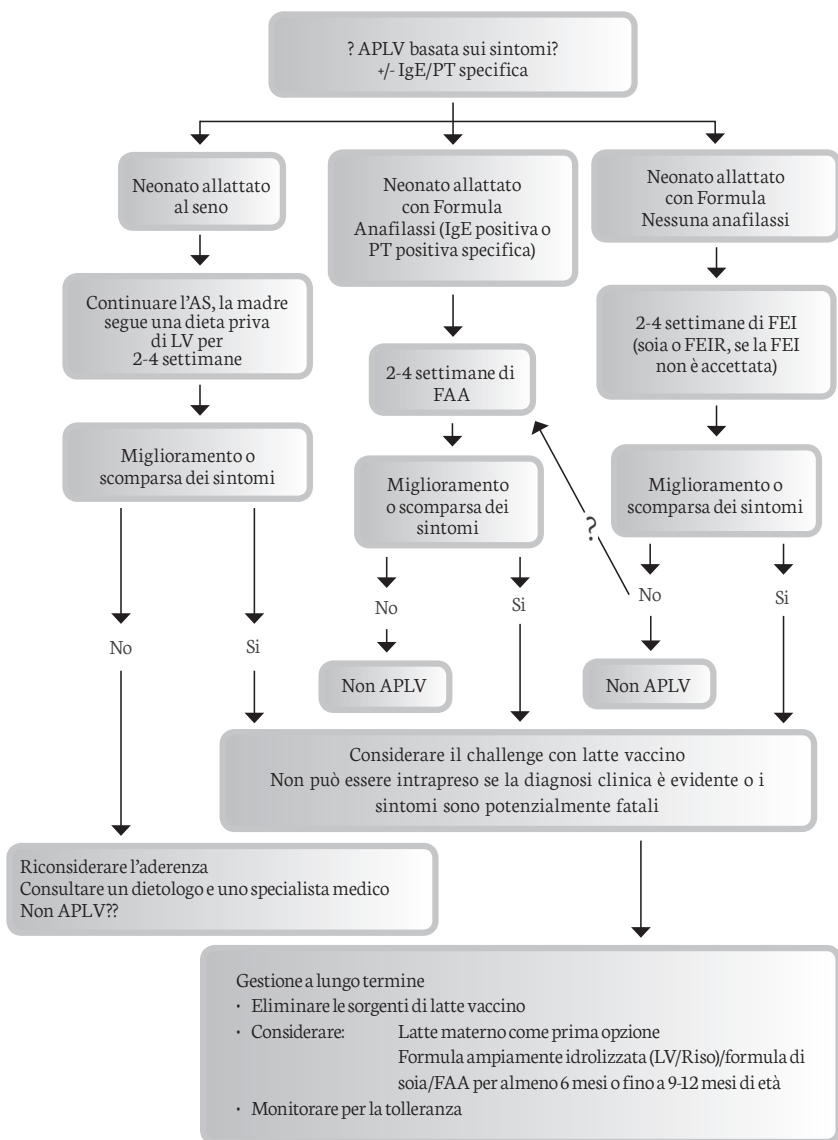
Eliminare il latte vaccino dalla dieta

- Bambini allattati al seno:
  - Eliminare tutti i latticini dalla dieta materna.<sup>96</sup>
- Bambini allattati con latte artificiale:
  - Passare a una formula basata su proteine del latte vaccino estensivamente idrolizzate.<sup>87,104,105</sup>
  - Passare a una formula basata su proteine di riso estensivamente idrolizzate o su soia come alternativa se la formula estensivamente idrolizzata di latte vaccino non è disponibile, è troppo costosa o il bambino la rifiuta.<sup>106-110</sup>
  - Nei bambini che manifestano reazioni anafilattiche, è consigliata una formula basata su aminoacidi anziché quella estensivamente idrolizzata.<sup>105</sup>

*Nota: le attuali analisi sistematiche e le meta-analisi indicano che, nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, la prevalenza delle allergie alla soia e della sensibilizzazione delle immunoglobuline E (IgE) alla soia potrebbe essere inferiore a quanto precedentemente riportato.<sup>104,107,108</sup> Le linee guida dell'ESPGHAN hanno concluso che la formula alla soia non può essere consigliata per la prevenzione delle allergie o delle intolleranze alimentari nei neonati ad alto rischio di allergie o intolleranze alimentari e non deve essere utilizzata nei bambini con allergia alimentare nei primi 6 mesi di vita. Se viene presa in considerazione la formula alle proteine della soia per l'uso terapeutico nelle allergie alimentari dopo l'età di 6 mesi, ne deve essere innanzitutto stabilita la tolleranza mediante provocazione clinica.<sup>111</sup>*

Il carico nutrizionale dell'esclusione di alcuni cibi è significativo nel bambino in crescita ed è essenziale fornire alternative o integratori idonei ad assicurarne una crescita normale.<sup>112</sup> Inoltre, ogni restrizione dietetica deve essere adottata solo quando vi è una forte indicazione a farlo e sotto adeguata supervisione, considerato che l'applicazione inappropriata di tali restrizioni potrebbe ridurre la qualità di vita del bambino e della propria famiglia, ostacolarne la crescita e generare costi inutili.

La maggior parte dei bambini con APLV mediata da immunoglobulina E alla fine raggiunge la tolleranza dopo una corretta dieta terapeutica ad esclusione e una reintroduzione controllata nella dieta.<sup>104</sup>



FAA, formula basata su aminoacidi; AS, allattamento al seno; LV, latte vaccino; APLV, allergia alle proteine del latte vaccino; FEI, formula estensivamente idrolizzata; FEIR, formula estensivamente idrolizzata di riso; PT, prick test (test allergologico cutaneo)

**Figura 8. Algoritmo per la gestione dell'allergia alle proteine del latte vaccino nei bambini**

Adattato e ristampato con l'autorizzazione di John Wiley and Sons: Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2015. doi: 10.1111/apa.12962

## Enteropatie immuno-mediate: malattia celiaca

### Definizioni e diagnosi

In generale, la malattia celiaca infantile spesso non viene diagnosticata durante l'infanzia; l'età mediana della diagnosi nell'infanzia è 4 anni e la maggior parte dei casi viene diagnosticata in età adulta.<sup>113</sup> Nei bambini con malattia celiaca, i sintomi tendono a presentarsi in maniera più aggressiva e includono diarrea cronica, stipsi, scarso accrescimento ponderale, distensione addominale e vomito.<sup>113-115</sup>

L'istologia e la sierologia specifiche per la malattia celiaca, insieme a un esame di screening HLA-DQ2/DQ8, possono essere utili strumenti diagnostici nella valutazione di una possibile celiachia prima di eliminare il glutine dalla dieta.<sup>87,114</sup>

### Prevalenza

Le informazioni attualmente disponibili sull'esatta prevalenza della malattia celiaca nei bambini con sintomi indicativi sono scarse.<sup>115</sup> La prevalenza nella popolazione in genere è stimata intorno all'1%,<sup>116</sup> tuttavia, alcuni studi indicano una prevalenza addirittura del 3%.<sup>117,118</sup> La prevalenza è sempre stata inferiore nei Paesi asiatici, ma sembra aumentare in maniera direttamente proporzionale alle alterazioni della dieta e l'aumento del consumo di glutine.<sup>119</sup>

### Cause

Il glutine è una proteina composta presente nei cereali, in particolare nel grano. La malattia celiaca è un disordine sistemico immuno-mediato. Le reazioni sono provocate dal glutine e dalle relative prolamine negli individui con predisposizione genetica e sono caratterizzate dalla presenza di una combinazione variabile di manifestazioni cliniche dipendenti dal glutine, dalla prevalenza

specifica della malattia celiaca di alplotipi DQ2 o HLA-DQ8 e di enteropatia.<sup>87</sup> Nella malattia celiaca, l'assunzione di glutine provoca un'inflammatione dell'intestino tenue, che può influenzare l'assorbimento di importanti elementi nutritivi quali ferro, acido folico e calcio.<sup>120</sup> Gli studi e le indagini condotte su adulti e bambini con malattia celiaca che seguono una dieta priva di glutine hanno rivelato anche che circa il 20-40% di essi presenta complicanze nutrizionali. Queste comprendono squilibri del rapporto proteine/energia e carenze nell'apporto di fibre alimentari, minerali e vitamine.<sup>121-125</sup>

## Gestione

### Approcci non farmacologici:

- Evitare per tutta la vita alimenti contenenti glutine nell'alimentazione.<sup>87</sup>
- Nei casi in cui sia necessario, aggiungere alla dieta del bambino alimenti alternativi o integratori idonei per assicurarne la crescita e lo sviluppo normali.<sup>112</sup>

## Intolleranze alimentari

Le intolleranze alimentari, a differenza delle allergie alimentari, non coinvolgono il sistema immunitario.<sup>103,126</sup> I sintomi delle intolleranze agli elementi nutritivi (ad esempio, il malassorbimento di fruttosio) sono simili a quelli delle allergie alimentari (diarrea intermittente associata ai cibi, distensione addominale, dolore ed escoriazione perianale da feci acide), ma in genere non sono accompagnati da manifestazioni atopiche.<sup>6,87</sup>

Mentre in caso di allergia è importante evitare il componente alimentare interessato, quando si tratta di intolleranza la maggior parte degli individui con intolleranze alimentari di tipo non

allergico dovrebbe essere in grado di includere piccole quantità dell'alimento o della sostanza in questione nella propria dieta senza effetti avversi.<sup>103</sup>

## Malassorbimento del fruttosio

### Definizioni e diagnosi

La fermentazione del fruttosio non assorbito da parte dei batteri intestinali provoca produzione di gas, dolore addominale e diarrea.<sup>87</sup>

### Prevalenza

Il malassorbimento del fruttosio è una condizione rara, che dà sintomi solo se si consumano elevate quantità di fruttosio, ad esempio, quando il bambino beve molto succo di mela. I sintomi si manifestano dopo l'ingestione del fruttosio e sono quindi facili da riconoscere.

### Cause

Le cause di malassorbimento del fruttosio sono in gran parte sconosciute. Poiché il malassorbimento del fruttosio ha una prevalenza così elevata tra i bambini, vi sono divergenze di pareri sul fatto che questa condizione sia di fatto un distinto stato patologico o una normale variante.<sup>87</sup>

### Impatto

Le famiglie in cui è presente un bambino con un'intolleranza alimentare, proprio come quelle con figli che hanno un'ipersensibilità alimentare, mostrano livelli di stress e preoccupazione più elevati nella vita quotidiana rispetto alle famiglie che non affrontano queste difficoltà.<sup>112</sup>

## Gestione

### Approcci non farmacologici:

- Eliminazione della frutta ad alto contenuto di fruttosio (mele, pere, cocomeri, frutta disidratata), succhi di frutta e miele dalla dieta.<sup>87</sup>

I sintomi tendono a migliorare con l'età e la dieta a basso tenore di fruttosio in genere può diventare meno drastica nel tempo.<sup>87</sup>

## Effetti benefici su fattori dietetici specifici e altri approcci non farmacologici

Nel trattare i problemi digestivi dei bambini, è importante evitare l'uso di farmaci e procedure invasive nei casi in cui sia possibile. I trattamenti nutrizionali rappresentano in genere l'opzione preferenziale. È chiaro che l'approccio ideale è la prevenzione, ottenuta garantendo al bambino il nutrimento necessario per sviluppare e mantenere un tratto gastrointestinale sano. **L'allattamento al seno rimane lo standard di riferimento per il nutrimento dei neonati.**

### Fibre e liquidi

Uno degli elementi fondamentali per garantire una nutrizione sana del bambino in crescita è l'assunzione di quantità sufficienti di liquidi e fibre alimentari, che assicurano entrambi evacuazioni regolari. "Fibre alimentari" è un termine generico che si riferisce a una gamma di carboidrati non digeribili che offrono svariati benefici per la salute, in particolare quella gastrointestinale.<sup>127</sup>

Diversi componenti delle fibre alimentari subiscono una fermentazione parziale o totale tramite il microbiota intestinale.

Come descritto nel **Capitolo 1**, la fermentazione dei carboidrati non digeribili produce acidi grassi a catena corta, che possono essere assorbiti direttamente dal tratto gastrointestinale, offrendo quindi un modo di ricavare energia da carboidrati non digeribili e anche di abbassare il pH dell'intestino crasso, stimolando l'evacuazione. Nel frattempo, aumentando il contenuto in acqua delle feci, questi carboidrati vengono anche incorporati nelle stesse, aumentandone la massa e ammorbidendole. Tutti questi effetti contribuiscono ad aumentare il peso delle feci, riducendone il tempo di transito attraverso l'intestino crasso e aumentando la frequenza e la facilità di defecazione.<sup>127</sup>

Tutte le fibre alimentari e i liquidi assunti dal neonati si trovano nel latte, materno o artificiale. Il latte materno contiene naturalmente fibre alimentari sotto forma di oligosaccaridi. Il latte artificiale vaccino convenzionale non contiene oligosaccaridi del latte materno, motivo per cui i bambini allattati artificialmente tendono ad avere una più elevata incidenza di stipsi.<sup>6</sup>

### Probiotici e prebiotici

La gestione dei disturbi digestivi dei bambini prevede l'integrazione, nella loro dieta, di prebiotici e/o probiotici studiati per promuovere la salute del tratto gastrointestinale,<sup>128</sup> come illustrato nella prima *Sintesi delle conoscenze essenziali*.

I prebiotici contengono oligosaccaridi non digeribili quali GOScc e FOScl che possono stimolare la crescita e la proliferazione di questi batteri benefici nel tratto gastrointestinale, con effetti positivi sulla salute.<sup>129</sup> È stato rilevato che gli oligosaccaridi prebiotici aggiunti al latte artificiale sono in grado di alterare la composizione del microbiota intestinale del bambino, rendendolo più simile a quello



dei neonati alimentati al seno.<sup>129</sup> Quando vengono aggiunti al latte artificiale, gli oligosaccaridi prebiotici favoriscono la produzione di feci più frequenti e morbide, nonché la riduzione del disagio digestivo dei bambini allattati artificialmente.<sup>130</sup>

### **Altre modifiche della dieta**

Come già illustrato, la dieta del bambino può essere modificata in tanti altri modi per ottimizzare il trattamento dei disturbi digestivi. Ad esempio, del latte artificiale addensato con farina di semi di carrube o amidi appositamente studiati per l'uso nel latte per neonati può aiutare ad alleviare il rigurgito.<sup>6</sup> Una formula parzialmente idrolizzata a base di siero di latte con bassi livelli di lattosio può alleviare i sintomi dei disturbi digestivi nei casi in cui non si sospetta APLV. Quando si sospetta APLV, è consigliata una formula estensivamente idrolizzata.<sup>6</sup>

I disturbi digestivi dei bambini possono essere stressanti sia per i bambini sia per i genitori, principalmente perché possono comportare dolore, disagio e pianto eccessivo. In diversi casi, tuttavia, possono essere sufficienti modifiche della dieta del bambino per alleviare gran parte dei sintomi più fastidiosi,<sup>1</sup> grazie alle quali i bambini saranno più sereni e i genitori meno stressati.<sup>32</sup>

## Interazione fra l'operatore sanitario e il genitore: Una sintesi delle migliori pratiche

- As a healthcare professional, securing a positive relationship with parents fosters trust and helps ensure effective management of infant digestive problems. Since parents know their child best and can report their observations, it is necessary to engage them fully in the care of their infant.
- Parental education, support and reassurance are important aspects of managing functional digestive disorders in infants. Parents need to be reassured that, in most cases, there is no obvious underlying cause and that the symptoms will naturally resolve after a few months. It is helpful to suggest measures to settle the infant, including behavioral and nutritional input.
- Parents should be advised that pharmaceutical treatments are not usually recommended for infants, unless no other options are available.

## Punti salienti del capitolo

- I disturbi gastrointestinali funzionali del neonato, quali il rigurgito, le coliche infantili, la stipsi e la diarrea funzionale, non implicano patologie sottostanti obiettive e dovrebbero risolversi naturalmente nel tempo.
- Il rigurgito e il vomito sono manifestazioni cliniche del RGE; altre manifestazioni del RGE sono: pianto persistente, irritabilità, inarcamento della schiena e problemi di sonno. La gestione prevede: evitare di allattare eccessivamente e di allattare in posizione prona, escludere allergie alimentari e offrire sostegno nutrizionale nei casi persistenti.
- Le coliche infantili sono caratterizzate da pianto intenso e inconsolabile e agitazione priva di causa sottostante chiara. Le coliche infantili possono essere estremamente stressanti per i genitori e in un sottoinsieme di bambini sono state associate alla depressione post-natale e a un legame genitore-bambino molto labile. Insieme all'esclusione di possibili cause sottostanti, un approccio di gestione chiave prevede il sostegno e l'educazione dei genitori.
- La stipsi funzionale spesso inizia durante il primo anno di vita, specialmente durante lo svezzamento. Può essere auto-alimentata a causa di un comportamento acquisito di trattenimento dell'evacuazione dopo episodi di defecazione dolorosa. Sebbene le evidenze in merito siano molto limitate, alcuni studi suggeriscono anche un coinvolgimento della disbiosi del microbiota nella stipsi funzionale. La gestione può includere rassicurazione, latte artificiale a base di proteine idrolizzate e prebiotici o probiotici, supposte di glicerina, terapia comportamentale e trattamenti farmacologici per l'eliminazione della compattazione fecale quali lassativi. È stato dimostrato che i probiotici favoriscono l'aumento della frequenza delle defecazioni senza cambiare la consistenza delle

feci. Gli oligosaccaridi prebiotici, che costituiscono una forma di fibra alimentare, hanno dimostrato invece di ammorbidire le feci dei bambini.

- La dischezia è diversa dalla stipsi ed è caratterizzata da dolore precedente l'espulsione di feci molli. Di solito migliora nell'arco di alcune settimane senza alcun intervento.
- La diarrea può essere di tipo funzionale o avere una causa sottostante, sia infettiva sia non infettiva. Nei bambini altrimenti sani e con una crescita normale, la diagnosi e il trattamento devono essere bilanciati attentamente.
- Il gas in eccesso può essere dovuto a tipologie di alimentazione inadeguate, scarsa attività gastrointestinale transitoria della lattasi/malassorbimento secondario del lattosio o malassorbimento del fruttosio. La gestione è simile a quella adottata per le coliche infantili e l'apporto alimentare di lattosio o fruttosio può essere temporaneamente ridotto nei neonati alimentati con latte artificiale.
- Le allergie alimentari, ad esempio APLV, e le intolleranze a elementi nutritivi, ad esempio, glutine o carboidrati, possono provocare una serie di sintomi di disturbi digestivi quali diarrea cronica, scarso accrescimento ponderale, distensione addominale e vomito, insieme a manifestazioni atopiche nei casi di allergia. L'approccio di eliminazione e reintroduzione comprende sia la diagnosi sia la gestione.
- In alcuni casi è possibile considerare l'integrazione alimentare con probiotici e/o prebiotici, data l'efficacia documentata, per ottimizzare la gestione di alcuni disturbi digestivi infantili.

## Fonti e letture di approfondimento

1. Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2015. doi: 10.1111/apa.12962.
2. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:498-547.
3. Poets CF, Brockmann PE. Myth: Gastroesophageal reflux is a pathological entity in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16:259-263.
4. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterol.* 2006;130:1519-1526. Available at: [http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19\\_RomeIII\\_apA\\_885-898.pdf](http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf). Accessed on: 30 March 2015
5. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Third Edition. Appendix A: Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. p. 885-897.
6. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition.* 2013;29:184-194.
7. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *J Pediatr.* 2015;166:684-689.

8. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, Alatas S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatr.* 2009;98:1189–1193.
9. Iacono G, Merolla R, D’Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis.* 2005;37:432–438.
10. Liu W, Xiao LP, Li Y, Wang XQ, Xu CD. Epidemiology of mild gastrointestinal disorders among infants and young children in Shanghai area. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009;47:917–921.
11. Osatakul S, Sriplung H, Puetpaiboon A, et al. Prevalence and natural course of gastroesophageal reflux symptoms: a 1-year cohort study in Thai infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:63–7.
12. Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013;131:e1684–e1695.
13. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics.* 2002;109:1061–1067.
14. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:569–572.
15. Vandenplas Y, De Schepper J, Verheyden S, et al. A preliminary report on the efficacy of the Multicare AR-Bed in 3-week-3-month-old infants on regurgitation, associated symptoms and acid reflux. *Arch Dis Child.* 2010;95:26–30.

16. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:228-233.
17. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest*. 2011;41: 417-422.
18. Savino F, Maccario S, Castagno E, et al. Advances in the management of digestive problems during the first months of life. *Acta Paediatr*. 2005;94(Suppl 449):120-124.
19. Gieruszczak-Bialek D, Konarska Z, Skórka A, Vandenplas Y, Szajewska H. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2015;166:767-770.e3.
20. Barr RG. The normal crying curve: what do we really know? *Dev Med Child Neurol*. 1990;32:356-362.
21. St James-Roberts I. What is distinct about infants' "colic" cries? *Arch Dis Child*. 1999;80:56-61; discussion 62.
22. Savino F. Focus on infantile colic. *Acta Paediatr*. 2007;96: 1259-1264.
23. Radesky JS, Zuckerman B, Silverstein M, et al. Inconsolable infant crying and maternal postpartum depressive symptoms. *Pediatrics*. 2013;131:e1857-e1864.
24. Hill D, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;116:e709-e715.

25. Shamir R, St James-Roberts I, Di Lorenzo C, et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57 Suppl 1:S1-S45.
26. St James-Roberts I. Persistent infant crying. *Arch Dis Child.* 1991;66:653-655.
27. Brown M, Heine RG, Jordan B. Health and well-being in school-age children following persistent crying in infancy. *J Paediatr Child Health.* 2009;45:254-262.
28. Keefe MR, Karjlsen KA, Didley WN, et al. Reducing Parenting Stress in Families With Irritable Infants. *Nurs Res.* 2006;55:198-205.
29. Roberts DM, Ostapchuk M, O'Brien JG. Infantile colic. *Am Fam Physician.* 2004;70:735-740.
30. Miller-Loncar C, Bigsby R, High P, Wallach M, Lester B. Infant colic and feeding difficulties. *Arch Dis Child.* 2004;89:908-912.
31. Akman I, Kuscü K, Özdemir N, et al. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic. *Arch Dis Child.* 2006;91:417-419.
32. Long T, Johnson M. Living and coping with excessive infantile crying. *J Adv Nursing.* 2001;34:155-162.
33. Iacovou M, Ralston RA, Muir J, Walker KZ, Truby H. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Matern Child Health J.* 2012;16:1319-1331.
34. Morris S, St James-Roberts I, Sleep J, Gillham P. Economic evaluation of strategies for managing crying and sleeping problems. *Arch Dis Child.* 2001;84:15-19.



35. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: Evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58: 258-274.
36. Wolke D, et al. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics.* 2002;109: 1054-1060.
37. Partty A, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Infant distress and development of functional gastrointestinal disorders in childhood: is there a connection? *JAMA Pediatr.* 2013;167:977-978.
38. Savino F, Castagno E, Bretto R, Brondello C, Palumeri E, Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:129-132.
39. Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA.* 2013;309:1607-1612.
40. Forsyth BW, Canny PF. Perceptions of vulnerability 3 1/2 years after problems of feeding and crying behavior in early infancy. *Pediatrics.* 1991;88:757-763.
41. Canivet C, Jakobsson I, Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more “emotional”. *Acta Paediatr.* 2000;89:13-17.
42. Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health.* 2012;48:128-137.
43. Sung V, Hiscock H, Tang ML, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ.* 2014;348:g2107.

44. Lucassen PL, Assendelft WJ. Systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics*. 2001;108:1047-1048.
45. Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics*. 2000;106(1 Pt 2): 184-190.
46. Howard CR, Lanphear N, Lanphear BP, et al. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med*. 2006;1:146-155.
47. Blom MA, van Sleuwen BE, de Vries H, Engelberts AC, L'hoir MP. Health care interventions for excessive crying in infants: regularity with and without swaddling. *J Child Health Care*. 2009;13:161-176.
48. Critch JN. Infantile colic: Is there a role for dietary interventions? *Paediatr Child Health*. 2011;16:47-49.
49. Metcalf TJ, Irons TG, Sher LD, Young PC. Simethicone in the treatment of infant colic: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics*. 1994;94:29-34.
50. Evans K, Evans R, Simmer K. Effect of the method of breast feeding on breast engorgement, mastitis and infantile colic. *Acta Paediatr*. 1995;84:849-852.
51. Shenassa ED, Brown MJ. Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. *Pediatrics*. 2004;114:e497-e505.
52. Reijneveld SA, Lanting CI, Crone MR, Van Wouwe JP. Exposure to tobacco smoke and infant crying. *Acta Paediatr*. 2005;94:217-221.

53. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:S1-S58.
54. van de Heijning BJM, Berton A, Bouritius, Goulet O. GI symptoms in infants are a potential target for fermented infant milk formulae: a review. *Nutrients.* 2014;6:3942-3967.
55. Roy P, Aubert-Jacquin C, Avart C, Gontier C. Benefits of a thickened infant formula with lactase activity in the management of benign digestive disorders in newborns. *Arch Pediatr.* 2004;11:1546-1554.
56. Heine RG. Cow's-Milk Allergy and Lactose Malabsorption in Infants With Colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:S25-S27.
57. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1304-1310.
58. Chau K, Lau E, Greenberg S, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr.* 2015;166:74-78.
59. Szajewska H, Gyrzczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013;162:257-262.

60. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526-e533.
61. Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2013; 13:186.
62. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr*. 2014;173:1327-1337.
63. Alves JG, de Brito Rde C, Cavalcanti TS. Effectiveness of Mentha piperita in the Treatment of infantile colic: a crossover study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;981352.
64. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of Matricariae recutita, Foeniculum vulgare and Melissa officinalis (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res*. 2005;19:335-340.
65. Barr RG, Young SN, Wright JH, Gravel R, Alkawaf R. Differential calming responses to sucrose taste in crying infants with and without colic. *Pediatrics*. 1999;103:e68.
66. Hughes S, Bolton J. Is chiropractic an effective treatment in infantile colic? *Arch Dis Child*. 2002;86:382-384.
67. Huhtala V, Lehtonen L, Heinonen R, Korvenranta H. Infant massage compared with crib vibrator in the treatment of colicky infants. *Pediatrics*. 2000;105:E84.
68. Snyder J, Brown P. Complementary and alternative medicine in children: an analysis of the recent literature. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24:539-546.

69. Rodriguez-Gonzalez, M, Benavente Fernández I, Zafra Rodríguez P, Lechuga-Sancho AM, Lubián López S. Toxicity of remedies for infantile colic. *Arch Dis Child*. 2014;99: 1147-1148.
70. Chinawa JM, Ubesie AC, Adimora GN, Obu HA, Eke CB. Mothers' perception and management of abdominal colic in infants in Enugu, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2013;16: 169-173.
71. Turco R, et al. Early-life factors associated with pediatric functional constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58:307-312.
72. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005;146: 359-363.
73. Lloyd B, Halter RJ, Kuchan MJ, Baggs GE, Ryan AS, Masor ML. Formula tolerance in postbreastfed and exclusively formula-fed infants. *Pediatrics*. 1999;103 E7.
74. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20:8886-8897.
75. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539-1544.
76. Benninga MA. Quality of life is impaired in children with functional defecation disorders. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82: 403-405.
77. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999;45 Suppl 2:1160-1168.

78. Ellis MR, Meadows S. Clinical inquiries. What is the best therapy for constipation in infants? *J Fam Pract.* 2002;51:682.
79. Bongers M, de Lorijn F, Reitsma JB, et al. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutr J.* 2007; 6:8.
80. Savino F, Cresi F, Maccario S, et al. "Minor" feeding problems during the first months of life: effect of a partially hydrolysed milk formula containing fructo- and galacto-oligosaccharides. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;91:86-90.
81. Hyman PE. Infant dyschezia. *Clin Pediatr.* 2009;48:438-439.
82. Kramer EA, den Hertog-Kuijl JH, van den Broek LM, et al. Defecation patterns in infants: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2014; doi: 10.1136/archdischild-2014-307448.
83. Whyte LA, Jenkins HR. Pathophysiology of diarrhoea. *Pediatr Child Health.* 2012;10:443-447.
84. Pezzella V, De Martino L, Passariello A, Cosenza L, Terrin G, Berni Canani R. Investigation of chronic diarrhoea in infancy. *Early Hum Dev.* 2013;89:893-897.
85. Guarino A, Lo Vecchio A, Berni Canani R. Chronic diarrhoea in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26: 649-661.
86. Guiraldes E, Roessler JL. Functional diarrhea in toddlers (Chronic nonspecific diarrhea). *Pediatric Neurogastroenterol: Clin Gastroenterol.* 2013; 355-358.
87. Heine RG. Gastrointestinal food allergy and intolerance in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:S38-S41.

88. Barr RG. Breath hydrogen excretion in normal newborn infants in response to usual feeding patterns: evidence for “functional lactase insufficiency” beyond the first month of life. *J Pediatr*. 1984;104:527-533.
89. Laws HF 2nd. Effect of lactase on infantile colic. *J Pediatr*. 1991;118:993-994.
90. Woolridge MW, Fisher C. Colic, “overfeeding”, and symptoms of lactose malabsorption in the breast-fed baby: a possible artifact of feed management? 1988;2:382-384.
91. Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet*. 2001;14:359-363.
92. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:291-307; quiz 308.
93. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69:992-1007.
94. Wang J, Sampson H A. Food allergy: Recent advances in pathophysiology and treatment. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2009;1:19-29.
95. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*. 2013;6:21.
96. Heine R, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow’s milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:217-225.

97. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):33-37.
98. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:813-814.
99. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:805-812.
100. Järvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:69-78.
101. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367-382.
102. Halcken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (Suppl. 16): 9-32.
103. Venter C, Meyer R. Session 1: Allergic disease: The challenges of managing food hypersensitivity. *Proc Nutr Soc.* 2010;69: 11-24.
104. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55:221-229.



105. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and rationale for action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126: 1119-1128.e12.
106. Bhatia J, Greer F, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics.* 2008;121:1062-1068.
107. Katz Y, Gutierrez-Castrellon P, González MG, Rivas R, Lee BW, Alarcon P. A comprehensive review of sensitization and allergy to soy-based products. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46:272-281.
108. Vandenplas Y, Castrellon PG, Rivas R, et al. Safety of soya-based infant formulas in children. *Br J Nutr.* 2014;111: 1340-1360.
109. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T. Treatment of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17:1-5.
110. Dupont C, et al. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Br J Nutr.* 2012;107:325-338.
111. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42: 352-361.

112. Mikkelsen A, Borres MP, Björkelund C, Lissner L, Oxelmark L. The food hypersensitivity family impact (FLIP) questionnaire - development and first results. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:574-581.
113. Fasano A, Catassi C. *N Engl J Med.* 2012;367:2419-2426.
114. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-160.
115. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:1-19.
116. Luigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63:1210-1228.
117. Myléus A, Ivarsson A, Webb C, et al. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:170-176.
118. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42:587-595.
119. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59 Suppl 1:S7-S9.

120. O'Malley T, Heuberger R: Vitamin D status and supplementation in pediatric gastrointestinal disease. *J Spec Pediatr Nurs.* 2011;16:140-150.
121. Ohlund K, Olsson C, Hernell O, Ohlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet.* 2010;23:294-300.
122. Kupper C: Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128:S121-S127.
123. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:937-939.
124. Kinsey L, Burden ST, Bannerman E. A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:1333-1342.
125. Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients.* 2013;5:4553-4565.
126. Turnbull JL, Adams HN, Gorard HA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:3-25.
127. Gray J. Dietary Fibre: Definition, analysis, physiology & health. ILSI Europe, 2006. Dietary fibre. ILSI Europe, Brussels.

- 
128. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.
  129. Nauta AJ, Ben Amor K, Knol J, Garssen J, van der Beek EM. Relevance of pre- and postnatal nutrition to development and interplay between the microbiota and metabolic and immune systems. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:586S-593S.
  130. Ceapa C, et al. Influence of fermented milk products, prebiotics and probiotics on microbiota composition and health. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:139-155.

# Capitolo 5

Orientamento futuro

Questa *Sintesi delle conoscenze essenziali* ha preso singolarmente in considerazione varie condizioni gastrointestinali, ma vi sono filoni comuni fra i temi che determinano l'orientamento futuro delle strategie di trattamento. Tali temi sono al centro della ricerca attuale e futura nell'area degli FGID infantili e comportano la raccolta di dati sulla prevalenza degli FGID affidabili, l'impatto sulla salute a lungo termine degli FGID nei bambini e lo sviluppo di nuovi ingredienti alimentari per promuovere la salute gastrointestinale.

## Raccolta di dati

Sono necessari dati di alta qualità sulla prevalenza a livello globale che possano offrire stime precise sull'incidenza della malattia e fornire dati al basale rispetto ai quali misurare l'impatto sugli esiti futuri per la salute. Attualmente, una notevole parte di dati pertinenti pubblicata decine di anni fa, nonché la mancanza di coerenza relativa a disegni e popolazioni degli studi, parametri di età dei bambini e definizioni, rende difficile trarre conclusioni oggettive.

È necessario raccogliere dati affidabili basati su criteri concordati o standardizzati per ottenere stime più precise di quelle attualmente disponibili. Inoltre, è necessario tenere conto delle differenze fra i metodi di alimentazione e di altri fattori quando si raccolgono dati per ottenere stime globali.

È anche necessario standardizzare globalmente i criteri e le classificazioni. Ad esempio, la dischezia, che è considerata un disordine funzionale a pieno titolo, spesso può essere classificata come coliche infantili o stipsi. Occorre migliorare, su scala globale,

la consapevolezza e l'educazione per quanto riguarda la diagnosi e la classificazione.

## Valutazione dell'impatto sulla salute a lungo termine

Gli studi sulla prevalenza e sugli esiti a lungo termine per la salute sono limitati.

Come illustrato nel **Capitolo 4**, alcune evidenze indicano che le coliche infantili possono essere associate a problemi di salute futuri, fra cui disordini gastrointestinali, emicrania e problemi comportamentali/evolutivi. Tuttavia, saranno necessari ulteriori studi prospettici ben progettati per stabilire la precisa natura di questa associazione ed è riconosciuto che la causalità può essere molto difficile da dimostrare.

I dati sugli effetti a lungo termine di altri FGID frequenti, quali il rigurgito e la stipsi, indicano un'associazione con esiti a lungo termine per la salute. Scoprire se queste associazioni sono specifiche o se gli FGID, in quanto tali, costituiscono un evento traumatico iniziale è interessante e merita ulteriore indagine.

Mentre le coliche infantili e il rigurgito solitamente si risolvono senza trattamento, ciò è meno probabile per la stipsi funzionale. Alcune evidenze dimostrano che la stipsi funzionale dei bambini può essere associata a futuri problemi gastrointestinali e i dati preliminari suggeriscono migliori esiti con un trattamento precoce. Tuttavia, le evidenze non sono ben consolidate e sono assolutamente necessari studi prospettici per confermare queste associazioni.

Nel caso della diarrea funzionale dei bambini, gli esperti concordano sul fatto che, se si verifica prima dei 12 mesi di età, sembri avere

conseguenze a lungo termine. Analogamente, la dischezia non è ritenuta associata all'insorgere successivo di stipsi funzionale o ad altri sintomi gastrointestinali. Tuttavia, di nuovo, sono necessari studi prospettici di buona qualità.

## Sviluppo di nuovi ingredienti dietetici

Una parte significativa della letteratura riguardante gli FGID è stata pubblicata prima dell'introduzione commerciale di latte artificiale per bambini contenente agenti prebiotici e probiotici. Questi ingredienti alimentari innovativi introdotti nell'ultimo decennio potrebbero avere avuto un impatto significativo sulla prevalenza e sugli esiti di alcuni dei sintomi illustrati sopra.

In base alla nostra comprensione sempre maggiore della composizione di un microbiota intestinale sano e della sua importanza per la salute, unita a osservazioni cliniche incoraggianti a sostegno dell'uso di prebiotici, probiotici e sinbiotici, è importante sia per il personale medico sia per i ricercatori esplorare ulteriormente concetti nuovi ed esistenti, come ad esempio il latte artificiale infantile fermentato e il suo impatto sulla salute a breve e a lungo termine.

## Sostegno dei genitori: il ruolo degli operatori sanitari

Come illustrato nel **Capitolo 4**, gli FGID quali coliche infantili e stipsi possono essere molto stressanti per i genitori e per le altre persone che si occupano dei bambini. Gli operatori sanitari svolgono un importante ruolo di consulenza dei genitori per quanto riguarda la naturale progressione prevista di questi disordini e l'esigenza di un approccio al trattamento conservativo, nella maggior parte dei casi. L'educazione e la consulenza devono essere offerti in tutte le situazioni in cui sia necessario, soprattutto nei casi di depressione



post-natale o di rischio di abuso infantile e ai neo-genitori privi di esperienza nella cura dei neonati.

Nel riconoscimento delle difficoltà genitoriali associate ai FGID, è molto importante che siano predisposti meccanismi di supporto di facile accesso, parallelamente a procedure di gestione clinica, per assicurare esiti ottimali sia per il bambino sia per la sua famiglia.

In ultima analisi, l'orientamento futuro della gestione degli FGID infantili, indipendentemente dal fatto che si tratti di ricerca, sviluppo di strategie innovative o un'infrastruttura di supporto genitoriale, deve basarsi sull'obiettivo generale di ottimizzare la salute gastrointestinale nell'infanzia. Lo sviluppo di conoscenze nelle giuste direzioni contribuirà a guidare i primi passi del bambino verso un percorso di vita più sano e offrirà ai genitori un'esperienza più ricca di soddisfazioni.

**IL BENESSERE GASTROINTESTINALE NELL'INFANZIA** è una serie formativa che evidenzia gli aspetti della salute intestinale durante i primi 1.000 giorni di vita, un periodo critico dello sviluppo umano che getta le basi della salute e del benessere durante l'intero corso della vita.

**IMPLICAZIONI E GESTIONE DEI DISTURBI GASTROINTESTINALI** è il secondo libro della serie e presenta gli aggiornamenti più recenti sulla prevalenza, le cause, l'impatto, la diagnosi e la gestione di comuni disordini gastrointestinali funzionali e problemi digestivi in gravidanza e durante l'infanzia.

Le Sintesi delle conoscenze essenziali di Wiley sono guide scientifiche che forniscono approfondimenti essenziali su un'area specifica di specializzazione. Sono inoltre disponibili versioni elettroniche gratuite di questi libri sul sito [www.essentialknowledgebriefings.com](http://www.essentialknowledgebriefings.com)

Il contenuto di quest'opera intende unicamente ampliare la ricerca, la comprensione e il dibattito di carattere scientifico in generale e non deve essere ritenuto finalizzato a consigliare o promuovere un metodo, una diagnosi o un trattamento particolare da parte di medici per alcun paziente specifico, né su di esso deve essere fatto affidamento per tali finalità. L'editore, i redattori e gli autori non offrono alcuna garanzia in merito all'accuratezza o alla completezza del contenuto di quest'opera ed escludono esplicitamente ogni garanzia, ivi compresa, senza limitazioni, ogni garanzia implicita di idoneità a uno scopo specifico. In vista dalla ricerca tutt'ora in corso, le modifiche apportate alle apparecchiature, gli emendamenti apportati alle normative statali e il costante flusso di informazioni riguardante l'impiego di un medicinale, di un'apparecchiatura o di un dispositivo, il lettore è caldamente invitato a rileggere e valutare le informazioni fornite sulla confezione o sul foglio illustrativo o le istruzioni di ogni medicinale, apparecchiatura o dispositivo al fine di controllare l'eventuale presenza di modifiche nelle istruzioni o nelle indicazioni d'uso, nonché la presenza di avvertenze e precauzioni aggiuntive. I lettori devono consultarsi con uno specialista, ove necessario. Il fatto che un'organizzazione o un sito Web sia menzionato in quest'opera come citazione e/o potenziale fonte di ulteriori informazioni non significa che i redattori, gli autori o l'editore sostengano le eventuali informazioni o gli eventuali consigli forniti da tale organizzazione o sito Web. Inoltre, i lettori devono essere consapevoli che i siti Internet elencati in quest'opera possono essere modificati o non essere più presenti in rete nel lasso di tempo compreso tra il momento in cui l'opera è stata scritta e il momento in cui viene letta. Nessuna garanzia può essere creata o estesa da alcuna dichiarazione promozionale presente in quest'opera. Né l'editore né i redattori né gli autori sono responsabili di eventuali danni derivanti dalla presente opera.



Essential  
Knowledge  
Briefings

WILEY