

I DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI IN ETÀ PRESCOLARE

GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori

Giuseppe di Mauro

Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)
Segretario Nazionale FIMP alle Attività Scientifiche ed Etiche
Pediatria di Famiglia ASL Caserta- Regione Campania

Annamaria Staiano

Professore Ordinario di Pediatria
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Segreteria generale

Maria Carmen Verga

Pediatria di famiglia, ASL Salerno
Vietri sul Mare

Gruppo di lavoro

Salvatore Barberi

SC di Pediatria
Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

Oswaldo Borrelli

Primario in Gastroenterologia Pediatrica
Divisione di Neurogastroenterologia e Motilità Intestinale
Dipartimento di Gastroenterologia Pediatrica
Great Ormond Street Hospital, Londra, UK

Annamaria Castellazzi

Dipartimento di Scienze Clinico-chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche
Università degli Studi di Pavia

Dora Di Mauro

Specializzanda in Pediatria, Dipartimento Materno Infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Mattia Doria

Pediatria di Famiglia, ULSS 14 del Veneto, Chioggia (Ve)

Ruggiero Francavilla

Clinica Pediatrica - Dipartimento interdisciplinare di Medicina
Università degli Studi di Bari

Massimo Landi

Pediatria di Famiglia Asl TO1, Torino

Alberto Martelli

Responsabile U.O.C. Pediatria, Presidio Garbagnate Milanese – Bollate. Azienda Ospedaliera G. Salvini

Vito Leonardo Miniello

Docente Nutrizione Pediatrica - Università di Bari "Aldo Moro"

Silvia Salvatore

Ricercatore di Pediatria
Università dell'Insubria
Ospedale "F. Del Ponte", Varese

Giovanni Simeone

Pediatria di famiglia, ASL Brindisi
Mesagne

Elvira Verduci

Ricercatore di Pediatria
Ospedale San Paolo
Dipartimento Scienze della Salute Università degli Studi di Milano

Maria Assunta Zanetti

Professore di Psicologia dello sviluppo e dell'educazione
Dipartimento di Brain and Behavioral Sciences –Sezione Psicologia
Università di Pavia

Società Scientifiche, Federazioni e Associazioni rappresentate

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) in collaborazione con Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)



Nota per gli utilizzatori

Il presente documento costituisce una versione integrale della Consensus che può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale www.sipps.it sezione RIPPS

Nessun componente del panel ha dichiarato alcun conflitto di interesse relativamente all'argomento trattato né ha ricevuto alcun compenso



ELENCO DEGLI ACRONIMI

AA	Allergie Alimentari	IR	Indice di reflusso
AAP	American Academy of Pediatrics	LG	Linea Guida
ALTEs	Apparent Life Threatening Episodes	MRGE	Malattia da reflusso gastroesofageo
AMSTAR	Assessment of Multiple Systematic Reviews	NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
APLV	Allergia alle Proteine del Latte Vaccino	NICE	National Institute of Health and Care Excellence
BSACI	The British Society for Allergy & Clinical Immunology	NNS	Non-nutritive sucking
CAM	Complementary and Alternative Medicine	NNT	Number Needed to Treat
CATs	Critically Appraised Topics (argomenti valutati criticamente)	NSPs	Non-starch polysaccharides
CRF	Corticotropin Releasing Factor	PEG	Polietilen glicole
CVS	Cyclic Vomiting Syndrome	pHF	partially Hydrolyzed Formulas
DFGI	Disordini funzionali gastrointestinali	PVL	Proteine del Latte Vaccino
DP	Degree of polymerization	QUADAS	Quality Assesment of Diagnostic Accuracy Studies
DRACMA	Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy	RCT	Randomized Clinical Trial
eHF	extensively Hydrolyzed Formulas	RGE	Reflusso gastroesofageo
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition	SCFA	<i>short chain fatty acids</i> , acidi grassi a corta catena
H₂BT	Hydrogen breath test	SEI o LES	Sfintere Esofageo Inferiore o Lower Esophageal Sphincter (LES)
HMO	Human Milk Oligosaccharides	SIADH	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
HPA	Hypothalamic–Pituitary–Adrenal axis	SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
IBS	Irritable Bowel Syndrome	WAO	World Allergy Organization
IC	Intervallo di confidenza		
IL	Interleuchina		

INTRODUZIONE

I disordini funzionali gastrointestinali (DFGI) rappresentano un insieme di sintomi ricorrenti o cronici, variabili per età, non associati ad una patologia organica di base.

I sintomi funzionali, nei primi 2 anni di vita, possono essere fisiologici, espressione di un normale sviluppo (es. rigurgito del lattante), o, successivamente, possono derivare da risposte comportamentali anomale a stimoli interni o esterni (es. stipsi funzionale causata da defecazione dolorosa o da forzato toilet training). Alla base dei DFGI ci sono fattori fisiologici, psicologici e socioculturali capaci di amplificare la percezione dei sintomi così che questi vengono vissuti come severi, invalidanti e con un'importante ripercussione sulle attività di vita quotidiana.¹

Nonostante i recenti progressi nelle conoscenze dei meccanismi fisiopatologici alla base di alcuni DFGI, non esiste a tutt'oggi alcun marker che possa portare alla diagnosi finale di DFGI. La diagnosi deve essere, quindi, posta da un insieme di sintomi quanto più obiettivi possibili: da qui il bisogno dei criteri per la definizione diagnostica.

Da quanto si evince sui fattori scatenanti, si comprende come i DFGI non possano essere risolti con l'approccio biologico, ma bisogna ricorrere all'approccio biopsicosociale. Fattori genetici insieme a fattori ambientali, quali influenze familiari, abusi, perdite importanti, infezioni, possono influenzare lo sviluppo psicosociale e causare una maggiore suscettibilità allo stress o a disfunzioni intestinali (alterata motilità, alterata immunità mucosale, o ipersensibilità viscerale). Un DFGI può essere considerato, pertanto, il prodotto clinico dell'interazione tra fattori psicosociali e

alterata fisiologia intestinale, attraverso l'asse cervello-intestino.²

I fattori genetici possono predisporre alcuni individui a sviluppare i DFGI. Diverse sono le modalità con cui i fattori genetici giocano un ruolo nello sviluppo della sintomatologia funzionale: bassi livelli di IL-10 (citochina antinfiammatoria), polimorfismi nel trasportatore responsabile del reuptake della serotonina,^{3,4} polimorfismi nella G-protein,⁵ polimorfismi del recettore alpha2 adrenergico.⁶ In aggiunta, l'aggregazione di DFGI in una famiglia non è solo su base genetica. Tutto ciò che i bambini recepiscono dai genitori può infatti contribuire al rischio di sviluppo di un DFGI. Per valutare il ruolo della componente genetica o ambientale nella patogenesi dei DFGI è stato condotto uno studio sulle famiglie dei bambini affetti da DFGI in cui si è osservata una significativa aggregazione familiare.⁷

I fattori psicosociali modulano l'esperienza e l'atteggiamento del paziente e possono esacerbare l'intensità dei sintomi gastrointestinali. Forti emozioni o stress producono nei soggetti sani un'aumentata motilità a livello dell'esofago, stomaco, piccolo intestino e colon. I pazienti affetti da DFGI sono infatti caratterizzati da una maggiore motilità in risposta ad agenti stressanti (fisiologici o psicologici), quando comparati a soggetti normali.⁸⁻¹¹ L'alterata motilità può spiegare solo alcuni sintomi, quali vomito, diarrea o stipsi, ma non è sufficiente a spiegare un sintomo importante quale il dolore addominale cronico o ricorrente. L'ipersensibilità viscerale aiuta a comprendere meglio l'associazione del dolore con molti DFGI. I pazienti affetti da

DFGI, infatti, hanno una più bassa soglia di percezione del dolore (*iper-algesia viscerale*) o un'aumentata sensibilità (*allodinia*) in presenza di una normale funzione intestinale.¹² L'ipersensibilità può dipendere da una alterata sensibilità dei recettori presenti a livello della mucosa intestinale e del plesso mienterico e tale alterazione può essere indotta dall'infiammazione mucosale,¹³ dalla degranolazione delle mastcellule¹⁴ a livello delle fibre nervose o da un'aumentata attività serotoninergica.¹⁵ Inoltre può essere scatenata da un'alterazione della microflora o da una infezione.^{16,17}

La richiesta di cure mediche per disturbi funzionali dipende dal livello di preoccupazione dei genitori, che a sua volta scaturisce dalle esperienze, dallo stile di vita, dalle aspettative e dalla percezione della malattia da parte degli stessi. Nel corso della visita medica, pertanto, è importante esplorare non solo i sintomi del bambino, ma anche le paure, conscie e inconscie, del genitore. Il medico deve non solo fare diagnosi di DFGI, ma anche riconoscere l'impatto che i sintomi hanno sulla famiglia. Un'efficace gestione di questi disturbi si basa dunque sulla creazione di una solida alleanza con la famiglia

CLASSIFICAZIONE

Nel corso degli anni è emersa la necessità di standardizzare i criteri diagnostici dei DFGI ricorrendo in maniera limitata all'utilizzo di indagini strumentali e, quindi, trasformando l'iter diagnostico da una diagnosi di esclusione ad una diagnosi "in positivo". Il percorso diagnostico deve, all'esordio, escludere sintomi di allarme per una patologia organica e, una volta posto il sospetto

clinico di disturbo funzionale, mirare con il follow-up ad una conferma dello stesso. Nel 1989 sono stati pubblicati i Criteri di Roma come primo tentativo nell'adulto di porre la diagnosi dei DFGI in positivo. I criteri per la diagnosi dei DFGI in età pediatrica sono stati discussi e approvati da un'apposita commissione di esperti nel 1997 a Roma e pubblicati nel 1999 come Criteri di Roma II.¹⁸ L'obiettivo era creare un sistema di classificazione e criteri diagnostici basati sui sintomi. Alla luce delle successive ricerche scientifiche e dello sviluppo di nuovi più appropriati questionari, la commissione per i DFGI in età pediatrica si è incontrata una seconda volta a Roma nel 2004 stabilendo i Criteri di Roma III (Tabella 1 e 2),^{18,19} pubblicati su Gastroenterology nel 2006. Sono state formate due commissioni, una per i lattanti ed i bambini nella prima infanzia ed una per

i bambini nella seconda infanzia e gli adolescenti. I Criteri di Roma III rappresentano il segno visibile che tutti i criteri diagnostici possono e devono essere validati e modificati nel corso del tempo attraverso una critica costruttiva e sulla base di un processo basato sull'evidenza. Attualmente è in corso la stesura dei Criteri di Roma IV in età pediatrica; ciononostante, in questa consensus ci baseremo sui criteri di Roma III poiché i nuovi criteri non sono stati ancora pubblicati.

Tabella 1. Disordini funzionali gastrointestinali: neonati e bambini nella prima infanzia

1. Rigurgito
2. Ruminazione
3. Sindrome del vomito ciclico
4. Coliche
5. Diarrea funzionale
6. Dischezia
7. Stipsi funzionale

Tabella 2. Disordini funzionali gastrointestinali: bambini e adolescenti

1. Vomito e Aerofagia 1a. Ruminazione 1b. Sindrome del vomito ciclico 1c. Aerofagia
2. Dolore addominale legato a DFGI 2a. Dispepsia funzionale 2b. Sindrome dell'intestino irritabile 2c. Emicrania addominale 2d. Dolore addominale funzionale 2d1. Sindrome del dolore addominale funzionale
3. Stipsi e incontinenza 3a. Stipsi funzionale 3b. Incontinenza fecale non reattiva

STRUTTURA DEL DOCUMENTO

Il documento di Consensus sui DFGI in età prescolare risponde all'esigenza di implementare nella pratica clinica la correttezza degli iter diagnostici, della terapia e della gestione in senso lato di questi disordini.

A tal fine, oltre alla trattazione generale, sono stati identificati per ogni DFGI alcuni quesiti su problemi di comune riscontro. Considerata poi la peculiare importanza delle dinamiche relazionali nella gestione di alcuni disordini, si è pensato di inserire anche nozioni essenziali di counselling che è necessario conoscere e sulle quali spesso non si riceve adeguata formazione.

I quesiti sui DFGI e le nozioni di counselling costituiscono un elemento caratterizzante del documento. Esso viene proposto, quindi, come strumento pratico e aggiornato per il pediatra generalista (pediatra di famiglia, specialista ambulatoriale o ospedaliero) ed è stato strutturato in modo da consentire tre livelli di consultazione:

1. nella **Sintesi delle raccomandazioni** sono riportate solo le indicazioni pratiche conclusive relative ai vari quesiti.
2. i **capitoli sui DFGI** trattano l'argomento in estenso. La parte iniziale comprende le nozioni di base comuni aggiornate: *Definizione. Fisiopatologia. Criteri diagnostici. Segni e sintomi di allarme. Esami diagnostici e criteri di invio a consulenza specialistica. Terapia.* I quesiti sono sviluppati come **Critically Appraised Topics** (CATs), in base alla ricerca, all'analisi ed alla sintesi delle evidenze scientifiche disponibili.
3. i **Box** e le **Appendici** offrono approfondimenti di interesse specifico.

STRATEGIA DI RICERCA

La ricerca è stata basata su un principio di selezione gerarchica ed è stata condotta almeno in doppio ed in cieco.

In primis sono state ricercate le sintesi di evidenze, Linee Guida (LG) evidence-based e Revisioni Sistematiche (RS). La ricerca è stata poi completata, secondo il principio di saturazione teorica, con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e con quelli considerati rilevanti.

Ricerca delle Linee Guida

1. GIMBE

(Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); *Getting evidence; BD Linee Guida: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, Prodigy, PNLG*

2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Stringa di ricerca: "systematic[sb] AND (functional gastrointestinal disorders children OR regurgitation OR rumination OR cyclic vomiting OR infant colic OR diarrhea OR dyschezia OR constipation)"

Filters activated: Guideline, Practice Guideline, published in the last 5 years, Child: birth-18 years, Infant: birth-23 months

3. Società scientifiche

ESPGHAN http://espgan.med.up.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=37&Itemid=119

SIGENP <http://www.sigenp.org/show/lineguida/14>

Ricerca delle Revisioni Sistematiche e degli studi primari

1. GIMBE (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); *Getting evidence;*

BD di Revisioni sistematiche: Cochrane Library, CDSR – Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE – Database of Abstract of Review of Effects

2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

[gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Clinical queries

Systematic Reviews e Clinical Study

Stringhe di ricerca:

a. systematic[sb] AND

b. (Therapy/Broad[filter]) AND

((gastric regurgitation OR gastroesophageal reflux) AND (food hypersensitivity OR Breastfeeding OR Infant Formula OR dietary supplement))

((gastric regurgitation OR gastroesophageal reflux) AND (diet therapies OR Patient Care Management OR Medication Therapy OR prognosis))

((cyclic vomiting syndrome) AND (food hypersensitivity OR Life Style OR Prognosis))

systematic[sb] AND ((cyclic vomiting syndrome) AND (dietary supplement OR diet therapies OR Patient Care Management OR Medication Therapy Management))

((Colic OR infantile colic) AND (food hypersensitivity OR Breastfeeding OR Infant Formula OR dietary supplement))

((Colic OR infantile colic) AND (diet therapies OR Patient Care Management OR Medication Therapy Management OR massage OR prognosis))

((Diarrhea OR Dyschezia) AND (food hypersensitivity OR gastroenteritis OR Breastfeeding OR Infant Formula OR dietary supplement))

(Diarrhea OR Dyschezia) AND (diet therapies OR rectal stimulation OR anus stimulation))

(functional diarrhea OR functional diarrhoea OR dyschezia)

(Functional diarrhea AND gastroenteritis)

((Functional diarrhea OR dyschezia) AND food hypersensitivity)

((Functional diarrhea OR dyschezia) AND milk formula)

(functional diarrhea AND (therapy

OR pharmacological management))
(dyschezia AND (probiotics OR prebiotics))

((constipation) AND (food hypersensitivity OR Breastfeeding OR Infant Formula OR dietary supplement OR Life Style))

((constipation) AND (diet therapies OR Patient Care Management OR rectal stimulation OR anus stimulation OR Medication Therapy Management))

Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Validation Studies, Review, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, published in the last 10 years, Child: birth-18 years, Infant: birth-23 months

3. Ricerca della letteratura grigia

a. Grey Literature Report. GreyLit
<http://www.greylit.org>.

b. OpenGrey <http://www.open-grey.eu/>

4. ClinicalTrials.gov

5. Ricerca manuale

ANALISI DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

L'analisi e la valutazione delle evidenze sono state fatte in doppio ed in cieco in base a check list e criteri validati. Per le Linee Guida sono stati considerati i seguenti criteri minimi di validità: multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle racco-

mandazioni.

L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).²⁰

Per gli Studi Randomizzati sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle Users' Guide to the Medical Literature,²¹ completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della Cochrane Collaboration denominato "Assessment of Risk of Bias".²²

Gli studi di accuratezza e di validazione diagnostica sono stati valutati in base al QUADAS-2.²³

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Rigurgito

Criteria diagnostici

Presenza in un lattante di età compresa tra 3 settimane e 12 mesi di **tutti** i seguenti criteri

- 2 o più episodi di rigurgito al giorno per 3 o più settimane
- Assenza di conati di vomito, ematemesi, aspirazione, apnea, arresto di crescita, difficoltà ad ingoiare o a deglutire o posture anomale.

Ci può essere una relazione con le allergie alle proteine del Latte Vaccino (APLV)?

La prevalenza di APLV nei lattanti con rigurgito è ancora controversa anche per una difficile distinzione clinica tra queste due condizioni. In assenza di segni di allarme (concomitante broncospasmo, ritardo di crescita, alvo diarroico e spiccata irrequietezza ed irritabilità) non è giustificato porre il sospetto di APLV.

Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?

Non ci sono evidenze di efficacia sulle diete di eliminazione della madre nutrice, anche nel lattante a rischio di atopia.

Sono utili i latti formulati anti-rigurgito, le formule parzialmente (pHF) o quelle estesamente idrolisate (eHF)?

Le formule anti-rigurgito, con proteine intere o parzialmente idrolisate (pHF), non modificano l'indice di reflusso acido (IR). L'efficacia di alcune di esse nel ridurre la frequenza degli episodi di rigurgito è ancora controversa e, comunque, di rilevanza clinica difficilmente quantificabile in base alla letteratura attualmente disponibile.

Grazie al tranquillo profilo di sicurezza possono essere incluse tra le misure da suggerire per il sollievo dai sintomi, al fine di ridurre le ansie della famiglia. Le formule estesamente idrolisate (eHF) non sono indicate nel rigurgito funzionale.

Sono utili i prodotti "addensanti"?

I cereali ed i prodotti addensanti possono comportare meteorismo e maggiore intake calorico. Il loro utilizzo non è raccomandato.

Qual è il ruolo della terapia farmacologica?

Nel rigurgito funzionale non c'è indicazione alla terapia farmacologica, prima di tutto per la sostanziale benignità del disordine e per la mancanza di prove di efficacia e sicurezza dei farmaci più comunemente proposti.

Le prove di efficacia sull'alginato sono limitate nel lattante per cui se ne consiglia la prescrizione solo nel caso in cui il disordine comporti importante e persistente fastidio ed in caso di insuccesso dello stepped-care approach (successive raccomandazioni comportamentali e variazioni dietetiche). Gli anti-H2 e gli inibitori di pompa protonica, questi ultimi off-label nei lattanti, non sono raccomandati in assenza di diagnosi di MRGE. Non è raccomandato il domperidone per la mancanza di evidenza di efficacia e per le segnalazioni di eventi avversi a carico del cuore.

Qual è il ruolo di probiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi)?

Non sono dimostrate prove di efficacia della somministrazione di prebiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi) La prescrizione non è raccomandata.

Qual è il ruolo degli accorgimenti posturali e degli interventi ambientali?

Si raccomanda di mantenere il lattante in posizione supina per ridurre il rischio di SIDS. Non sono raccomandate la posizione anti-Trendelenburg e quella laterale. Si raccomanda di evitare il fumo passivo.

Qual è l'evoluzione della malattia?

I rigurgiti si riducono fisiologicamente a 6-7 mesi e si risolvono, nel 90% dei lattanti al 12°-14° mese.

Sindrome della Ruminazione Infantile

Criteria diagnostici

- Contrazioni ripetute dei muscoli addominali, diaframma e lingua
- Rigurgito nella bocca di contenuto gastrico, espettorato, o rideglutito
- 3 o più dei seguenti criteri
 - Insorgenza tra i 3 e gli 8 mesi
 - Non rispondente a terapia anti-reflusso, farmaci anticolinergici, cambiamenti della formula, alimentazione con sondino o per via gastrostomica
 - Non accompagnato da segni di nausea o di stress respiratorio
 - Non presente durante il sonno o quando il lattante interagisce con altri individui

Il disordine, presente soprattutto in bambini affetti da patologie del neurosviluppo, non è trattato in questo documento.

Sindrome del Vomito Ciclico**Criteri diagnostici (NASPGHAN 2008)**

- Presenza di almeno 5 attacchi in qualunque periodo di tempo, oppure 3 attacchi in un periodo di 6 mesi
- Episodici attacchi di intensa nausea e vomito di durata compresa tra 1 hr e 10 giorni, intervallati da un periodo di benessere di almeno 1 settimana
- Modalità di presentazione dei sintomi stereotipata nel singolo paziente
- Frequenza degli episodi di vomito $\geq 4/h$
- Ripresa delle normali condizioni di salute (completo benessere) durante i periodi intercritici
- Assenza di altre patologie.

Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?

Non ci sono evidenze.

Qual è il ruolo della terapia farmacologica?

Numerosi studi dimostrano l'efficacia della terapia farmacologica nel ridurre la durata e la severità dei sintomi nella fase acuta e nel ridurre la frequenza e la severità degli episodi acuti. L'istituzione di misure di supporto, quali ambiente buio e tranquillo e infusione endovenosa di soluzioni glucoelettrolitiche, e l'inizio della terapia abortiva con l'utilizzo di ondansetron per via endovenosa e sedativi, quali lorazepam o clorpromazina, rappresentano l'approccio standard al bambino in PS per una fase acuta. La formulazione orale di ondansetron può essere somministrata durante la fase prodromica, in quei bambini ancora in grado di assumere farmaci per via orale. Quando indicata, i farmaci consigliati per la **profilassi in**

età prescolare sono la ciproepstadina e il pizotifene come 1° scelta, ed il propamololo di 2° scelta. Non ci sono valide prove di efficacia e non sono raccomandati L-carnitina e +CoQ10 \pm ciproepstadina e procinetici.

Qual è il ruolo della terapia dietetica?

Alcuni alimenti possono fungere da trigger per le crisi per cui si raccomanda di evitare l'assunzione di cioccolato, formaggio, alimenti contenenti sodio monoglutamato. Evitare un eccessivo apporto calorico. Si raccomanda la supplementazione di carboidrati per le crisi indotte dal digiuno.

Qual è il ruolo di prebiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi)?

Non ci sono evidenze di efficacia e non si raccomanda la somministrazione di supplementi per prevenire o ridurre la durata e la gravità delle crisi di vomito ciclico.

Qual è il ruolo dello stile di vita?

Identificati i fattori scatenanti, (ad esempio attività fisica, deprivazione di sonno etc.) si consiglia di modificare lo stile di vita in accordo ad essi.

Qual è la possibile evoluzione?

La regressione della sintomatologia emetica si osserva fino al 70% dei casi durante l'adolescenza. In circa il 50% dei pazienti si osserva la progressione verso una sintomatologia emicranica.

Coliche dell'Infanzia**Criteri diagnostici**

- Presenza in un lattante dalla nascita a 4 mesi di età di
- Crisi di irritabilità, agitazione, o pianto che iniziano e finiscono senza cause evidenti
 - Episodi che durano 3 o più ore al giorno, per almeno 3 giorni a settimana nell'ultima settimana
 - Assenza di arresto di crescita

Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?

In assenza di segni di allarme (reazioni cutanee dopo assunzione di latte, specie se formula, inappetenza, scarso accrescimento, vomito, diarrea, muco e sangue nelle feci) non è giustificato porre il sospetto di APLV.

Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?

Non è raccomandata alcuna restrizione dietetica alla madre nutrice.

Sono utili le formule parzialmente idrolizzate o le formule anti-colica?

Non vi sono evidenze di efficacia per raccomandare entrambe le formule nei lattanti con coliche funzionali.

È utile la somministrazione di prebiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi)?

I risultati degli studi presenti in letteratura sono discordanti. In alcuni di essi la direzione dell'effetto è a favore del trattamento con L. reuteri DSM17938 ma solo nei lattanti allattati al seno. Se, nonostante un adeguato intervento di counselling, il disordine sia persistente e causa di grande disagio per la famiglia, grazie al tranquillo profilo di sicurezza, nei bambini allattati al seno può essere tentato un breve trial (2-4 settimane). Non è raccomandata la somministrazione del L. reuteri DSM17938 nella prevenzione delle coliche, sia negli allattati al seno sia in quelli alimentati con formula. Non ci sono evidenze sull'efficacia dei latti formulati supplementati con probiotici.

È utile la terapia farmacologica?

Non ci sono prove di efficacia sugli inibitori di pompa protonica e non se ne raccomanda l'utilizzo. Non ci sono prove di efficacia sul simeticone e su altri farmaci di uso comune come paracetamolo ed anticolinergici, come il cimetropio bromuro. La loro somministrazione pertanto non è raccomandata.

Sono utili terapie complementari e alternative (CAM)?

Non sono raccomandati interventi non farmacologici specifici, come massaggio, riflessologia, manipolazioni, fasciature, sia per la mancanza di prove di efficacia, sia per la mancanza di dati sulla sicurezza a breve e lungo termine. Non ci sono prove di efficacia, riguardo la somministrazione di bevande zuccherate, tisane o "giro in macchina". Mancano evidenze cliniche per prodotti fitoterapici. Si raccomanda, come primo intervento, un accurato counseling sulla benignità del disordine e sui principi di puericultura per una gestione ottimale dell'allattamento al seno e/o alimentazione con formula e della "care" generale del bambino.

Diarrea funzionale

Criteria diagnostici

Presenza di:

- 3 o più evacuazioni quotidiane, non dolorose di feci voluminose e non formate
- Sintomi che durano da più di 4 settimane
- Insorgenza dei sintomi tra i 6 e i 36 mesi di età
- Evacuazioni durante le ore in cui il bambino è sveglio
- Assenza di arresto di crescita se l'apporto calorico è adeguato.

Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?

Alcune delle più recenti Linee Guida riportano che la diarrea può entrare in diagnosi differenziale con le Allergie Alimentari. E' uno dei sintomi delle manifestazioni allergiche cellulo-mediate ma, in genere, fa parte di un quadro clinico più complesso, associata ad altri segni e sintomi (es. malassorbimento, scarso accrescimento).

Non sono quindi raccomandati esami allergologici nel bambino in età prescolare che manifesta diarrea come sintomo isolato e che soddi-

sfa i criteri diagnostici della diarrea funzionale

Qual è il ruolo della terapia dietetica?

L'eliminazione di un alimento dalla dieta può essere appropriata solo in un iter diagnostico nel fondato sospetto di Allergia Alimentare non IgE-mediata. La dieta di eliminazione deve essere mantenuta per non più di 2-4 settimane e, anche in caso di successo, deve essere seguita dalla riesposizione.

Non esiste una terapia dietetica della diarrea funzionale, al contrario spesso si sottopone il bambino a diete non giustificate e non equilibrate dal punto di vista nutrizionale.

E' opportuno quindi evitare alcuni errori come l'eccessiva assunzione di zuccheri (succhi di frutta, sorbitolo) ed il ridotto apporto di grassi e fibre.

Sono utili le formule parzialmente o quelle estesamente idrolisate a basso contenuto/senza lattosio, con maltodestrine?

Come per tutti gli alimenti, una dieta di eliminazione con formula estesamente idrolisata (2-4 settimane), seguita dalla riesposizione, è indicata solo nell'ambito dell'iter diagnostico dell'APLV.

Non ci sono evidenze scientifiche sull'efficacia e sull'utilità di formule speciali nella diarrea funzionale, per cui non se ne raccomanda l'uso.

Qual è il ruolo della terapia farmacologica?

Non vi sono evidenze sull'efficacia di farmaci nella diarrea funzionale.

Qual è il ruolo di prebiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi)?

Non vi sono prove di efficacia che possano essere utili nel trattamento della diarrea funzionale.

Ci può essere un rapporto tra diarrea funzionale e gastroenterite?

La diarrea acuta infettiva batterica non

costituisce un fattore di rischio per la diarrea funzionale ma per il manifestarsi di DFGI associati a dolori addominali come Irritable Bowel Syndrome (IBS). Non si hanno dati sulla gastroenterite virale. L'infestazione da Giardia lamblia aumenta negli adulti il rischio di IBS e, solo in un piccolo numero di pazienti, anche quello di diarrea funzionale.

Qual è l'evoluzione della malattia?

La diarrea funzionale guarisce spontaneamente, più frequentemente in età scolare

Dischezia dell'Infanzia

Criteria diagnostici

In un lattante fino a 6 mesi di età, presenza di:

- Almeno 10 minuti di pianto prima delle evacuazioni di feci morbide
- Assenza di altri problemi di salute.

Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?

Non ci sono evidenze di una eventuale relazione della dischezia con le allergie alimentari.

Non sono quindi raccomandati esami o consulenze allergologiche.

Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre nutrice?

Non sono raccomandate restrizioni dietetiche alla madre nutrice.

Qual è il ruolo della terapia dietetica?

Non vi sono evidenze sull'efficacia di interventi dietetici nella dischezia. Non sono raccomandate restrizioni, né integrazioni dietetiche.

Qual è il ruolo della terapia farmacologica?

Non vi sono evidenze sull'efficacia di farmaci nella dischezia. In particolare, non è raccomandato l'uso di lassativi.

Qual è il ruolo di prebiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi)?

Non vi sono prove di efficacia nel trattamento della dischezia.

È utile la stimolazione rettale?

Ripetute stimolazioni rettali non sono raccomandate perchè ritardano l'apprendimento dei normali meccanismi di risposta agli stimoli sensoriali naturali.

Qual è l'evoluzione della malattia?

La dischezia regredisce spontaneamente, in alcune settimane, man mano che il bambino impara a coordinare la contrazione dei muscoli addominali con il rilassamento dello sfintere anale.

Stipsi funzionale**Criteri diagnostici**

In un bambino fino a 4 anni di età, presenza di almeno 2 dei seguenti criteri, per almeno 1 mese:

- 2 o meno evacuazioni a settimana
- Almeno 1 episodio a settimana di incontinenza fecale dopo aver acquisito il controllo degli sfinteri
- Storia di ritenzione fecale
- Storia di evacuazioni di feci dure e dolorose
- Presenza di massa fecale di grosse dimensioni nel retto
- Storia di evacuazioni di feci di grosse dimensioni tanto grosse da ostruire il water
- Sintomi di accompagnamento quali irritabilità, riduzione dell'appetito e/o sazietà precoce. Tali sintomi scompaiono subito dopo l'evacuazione di feci di grosse dimensioni.

Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?

Quasi tutte le LG sulla stipsi e sulle AA indicano una possibile relazione tra questo disordine e l'assunzione di latte vaccino. Il sospetto di AA può essere posto in caso di stipsi refrattaria alla terapia convenzionale

Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre nutrice?

Non ci sono evidenze a favore di questo intervento. Non è raccomandata alcuna restrizione dietetica alla madre nutrice.

Sono utili le formule parzialmente o quelle estesamente idrolizzate? Sono utili le formule "anti-stipsi"?

Le evidenze scientifiche non sono sufficienti per raccomandare le formule idrolizzate nei bambini con stipsi funzionale. Solo nei casi di stipsi refrattaria e sospetta APLV può essere giustificato un trial di esclusione di 2-4 settimane solo con formula estesamente idrolizzata, a cui deve seguire in caso di miglioramento clinico il test di provocazione orale per la conferma diagnostica.

I pochi studi, solo per le formule supplementate con prebiotici e β -palmitato, hanno dimostrato minimi effetti sulla consistenza delle feci ma non sulla frequenza delle evacuazioni. Possono comportare un'eccessiva assunzione di Mg.

Qual è il ruolo della terapia dietetica (acqua, fibre, succhi)?

Si consiglia una dieta con adeguato apporto di fibre, ma non ci sono evidenze sufficienti su un effetto terapeutico o preventivo di apporti supplementari rispetto ai normali fabbisogni di fibra e di acqua. Sconsigliati i succhi a base di sorbitolo. Non sono raccomandate ac-

que ricche di Mg.

Qual è il ruolo della terapia farmacologica?

Per i potenziali eventi avversi non sono raccomandati oli minerali. Nei bambini di età > 12 mesi si raccomanda l'utilizzo del PEG, con o senza elettroliti, sia per il disingombro, sia per la terapia, per la maggiore efficacia rispetto al lattulosio, al latte di magnesia ed agli oli minerali. Nei bambini di età < 12 mesi ed in tutti i casi in cui il PEG non sia indicato o non sia disponibile, il lattulosio costituisce l'intervento di 1° scelta.

Qual è il ruolo dei supplementi?

Non ci sono chiare evidenze a supporto dell'utilizzo di probiotici nella stipsi funzionale.

Qual è il ruolo delle abitudini?

Si raccomanda di non cominciare il "toilet training" durante la terapia. Dopo aver raggiunto la regolarizzazione dell'alvo, si raccomanda un comportamento non punitivo nei confronti del bambino, lo "scheduled toileting", utilizzando un diario con un sistema a premi. Si consiglia una normale attività fisica.

Qual è l'evoluzione della malattia?

Il trattamento precoce del disordine aumenta significativamente la percentuale di successo: circa l'80% dei bambini adeguatamente e precocemente trattati guariscono e non utilizzano lassativi a 6 mesi vs il 32% di quelli trattati in ritardo. In 1/3 dei pazienti la stipsi permane fino alla pubertà.

COUNSELLING

“L'esistenza umana è un'“esistenza sociale”, sostenevano Sameroff ed Emde²⁴ (1989) affermando la dipendenza dello sviluppo fisico e psicologico dei bambini dalle cure dei loro familiari e considerando gli attori come parti di un sistema interattivo che si influenzano reciprocamente. L'interazione genitore-bambino è infatti fondamentale per la loro relazione perché permette uno scambio sul piano comportamentale, affettivo ed emozionale.²⁵

La ricerca in psicologia dello sviluppo negli ultimi anni ha definito la qualità e la tipologia delle relazioni come fattori determinanti per lo sviluppo sano. I risultati di numerosi studi hanno permesso di acquisire maggiore consapevolezza riguardo alla capacità di elaborazione delle prime esperienze da parte dei bambini e di comprendere che i comportamenti messi in atto non sono banali, casuali o passivi ma sono messaggi con una forte connotazione comunicativo-relazionale che deve essere efficacemente compresa e interpretata dalla figura di accudimento.

Come adulti, genitori, pediatri o altri professionisti dobbiamo essere pronti a rispondere in modo sensibile ai segnali del bambino. Nella letteratura psicologica questa predisposizione rimanda al **“costrutto della responsività”** che va dal contenimento,²⁶ al rispecchiamento (Winnicott, 1974), alla sensibilità materna,^{27,28} fino alla sintonizzazione affettiva,²⁹ tutte dimensioni che qualificano la qualità della relazione genitori-bambino.

Una madre sensibile è in grado di regolare il proprio comportamento in modo che si accordi a quello del figlio, modificandolo perché si adatti al bambino (esprimendosi, ad esempio, con una voce gentile ma con un tono di voce più alto del normale, mettendo in atto movimenti rallentati e coordinando le sue azioni, per forma e tempo, a ciò che fa il

figlio e utilizzando routine comunicative per accompagnare le azioni di cura). In questo modo la madre permette che sia lui a dirigere le prime forme di interazione, creando un format dialogico che si sviluppa sull'intreccio delle proprie risposte con quelle del bambino.

Questa sintonizzazione potrebbe, tuttavia, non verificarsi se la mamma è poco attenta e modulerà i suoi interventi esclusivamente in base ai suoi umori e desideri, in un certo senso tenderà ad operare una distorsione dei segnali comunicativi del bambino o ad interpretarli alla luce dei propri bisogni e, in alcuni casi, a non rispondervi affatto; pertanto una figura di accudimento non responsiva e poco sensibile potrebbe causare nel bambino risposte inappropriate ai propri bisogni e creare così i presupposti per l'instaurarsi di disagi o disturbi.

Una visione **“biopsicosociale”** di questo tipo può rappresentare per il pediatra un'utile chiave di lettura per meglio comprendere e contestualizzare situazioni critiche o di disagio che il bambino sperimenta spesso in assenza di evidenze cliniche. Come sostenuto anche nel documento *The Road to Rome*,³⁰ **è necessario operare un cambiamento sostanziale nel modo di pensare per i medici la cui formazione si concentra sulla scienza di base e la prova palpabile.**

Altra causa di stress, già nei primi mesi di vita, può essere costituita da un eccesso di “cure”, che possono creare condizioni di fragilità o impedire un adeguato sviluppo del bambino.³¹ Spesso il contesto pediatrico è il luogo ove c'è maggiormente la possibilità che vengano evidenziati dei segnali di atteggiamento di ipercura, grazie alla raccolta di elementi anamnestici, clinici e familiari/ambientali riguardanti il bambino che permettono di evidenziarne precocemente eventuali segnali di rischio.

Da un punto di vista sociologico, oltre che psicologico, si potrebbe considerare l'ipercura un fattore volto ad accrescere la domanda di salute, in relazione al continuo sviluppo nella ricerca medica e alla facile accessibilità alle fonti di informazioni. Inoltre, sempre più spesso accade che le famiglie abbiano un figlio unico, sul quale i genitori, o altri familiari, canalizzano tutto il loro desiderio di dare cura. Tale atteggiamento può diventare patologico e può produrre nel bambino sintomi che, forse, non avrebbe.

Non sempre la **“sensibilità”** in un determinato ambito dello sviluppo si adatta anche in altri ambiti. Ad esempio potrebbero esserci genitori molto pronti e sensibili nel fornire adeguate stimolazioni sotto il profilo cognitivo ma incapaci di gestire pianti inconsolabili, ipereccitazione, crisi di collera difficoltà o disordini nell'alimentazione, ecc.

Nel caso in cui i genitori sottopongano all'attenzione medica il loro bambino, bisogna chiedersi se il loro problema è la preoccupazione per ciò che sta dietro al pianto o una difficoltà psico-relazionale.

Importante è che le manifestazioni di disagi e sofferenza dei bambini non siano vissute, soprattutto dalle mamme, come inadeguatezza o con senso di colpa: ne devono parlare senza evitamenti, specialmente con il pediatra, e cercare insieme a lui il modo più adatto per superare rapidamente questo brutto periodo.

Il pediatra deve saper instaurare un rapporto di fiducia-alleanza con i genitori. L'importante è non aspettare troppo. Intervenire tempestivamente può evitare un periodo di grande sofferenza e fatica per i genitori, rischiando anche di compromettere lo sviluppo dell'instaurarsi di un sicuro legame di attaccamento.

Spesso il solo intervento del pediatra non è sufficiente ed è quindi importante la creazione di una rete di figure professionali esperte.

La pratica del **counselling**, che negli ultimi anni si sta diffondendo anche nell'ambito sanitario, si configura non come un trattamento ma come una relazione d'aiuto multiforme che può essere rivolta all'individuo, a gruppi o a famiglie con la finalità non solo di risposta al problema ma di prevenzione e di sensibilizzazione sociale.

Si sviluppa sull'idea fondamentale che ogni persona abbia gli strumenti dentro di sé per superare e affrontare le avversità della vita, sviluppare le proprie potenzialità e aumentare la consapevolezza di sé e delle proprie scelte. Rispetto all'approccio psicologico classico, in particolare la psicoterapia che presuppone che il funzionamento del soggetto non sia adeguato, nel *counselling* si sposta il focus puntando l'attenzione e valorizzando gli aspetti sani della persona, la sua crescita e la risoluzione di difficoltà e momenti di stress legati al momento presente. Questo permette che all'interno della relazione madre-bambino si attivi un **circuito relazionale positivo**: le interazioni, la reciprocità, la sintonia, la comprensione dei bisogni, la possibilità di dare significato alla comunicazione del figlio anche se distorta, accoglierla e rimandarla con risposte adattive ed evitare così il possibile insorgere di disturbi psicosomatici persistenti. Il *counselling* prevede un lavoro sul problema presentato o sulla prevenzione, ad esempio, per i genitori sarebbe opportuno, nei primi anni di vita del figlio, avere la possibilità di uno spazio di ascolto e di avvalersi dell'aiuto di un *counsellor* che potrebbe rivelarsi un valido supporto alla crescita e permettere di gestire in modo meno preoccupato e medicalizzato i comportamenti dei bambini. Sarebbe utile proporre alle madri, sia durante i corsi pre-parto che nel

periodo post-parto, incontri sull'allattamento materno e sulle corrette abitudini alimentari, per aiutarle ad essere maggiormente consapevoli di eventuali situazioni di difficoltà che il neonato può manifestare e che devono essere gestite da subito senza ansia ed eccessiva preoccupazione.³²

Counselling. Sindrome del vomito ciclico

Un disturbo sia pur tipico dell'infanzia, quale il vomito ciclico, può essere fonte di grande stress nel genitore, anche perché spesso è difficile da spiegare e da comprendere. E' caratterizzato da episodi di vomito che non hanno sempre una causa apparente o riconducibile a patologie specifiche, tendono a verificarsi con la stessa modalità, ma senza una regolarità nella frequenza degli episodi e con periodi di completo benessere.

Dalle ricerche si evince che spesso i soggetti con sindrome del vomito ciclico hanno anche manifestazioni di ansia e depressione: ovviamente una risposta ambientale non adeguata può contribuire a stabilizzare questi tratti.

Le famiglie hanno bisogno di sostegno per affrontare la frustrazione di far fronte a questa imprevedibile, dirompente, inspiegabile malattia: il bambino e il contesto potrebbero essere sempre in uno stato di "pre-allerta" ed il bambino potrebbe essere particolarmente preoccupato non solo per quello che gli succederà ma anche per le reazioni che potrebbero avere gli altri.

È importante che il pediatra incoraggi i genitori ad assumere un ruolo attivo nel ridurre gli effetti psicologici e sociali. Mancata attenzione materna ai segnali inviati dal bambino, stati emotivi del bambino scarsamente intelligibili per la madre, stimolazione ambientale eccessiva o insufficiente o un eccesso di "cure" possono creare condizioni di

fragilità.

Nel lattante il disfunzionamento interattivo può dar luogo a disturbi funzionali somatici (vomito, coliche, anoressia precoce, insonnia).

Al fine di prevenire queste manifestazioni è importante fornire alcuni accorgimenti per modificare lo stile di vita del paziente:

- rassicurazione (minimizzare l'importanza degli episodi, perché un eccesso di attenzione potrebbe essere un fattore scatenante)
- evitare situazioni stressanti (forti emozioni, privazione di sonno, traumi, ecc.)
- favorire l'autocontrollo e ridurre l'ansia
- insegnare a mantenere la calma
- socializzare con bambini e genitori che manifestano lo stesso disturbo.

Counselling. Coliche infantili

Inizialmente il bambino, per comunicare i propri bisogni e relazionarsi con le figure di riferimento, utilizza il pianto.

Dato che il pianto del bambino è anche fonte di disturbo per il genitore, se questo è superiore alla capacità di tolleranza da parte della famiglia, il bambino diviene non solo soggetto, ma anche oggetto di stress.

Le coliche infantili rappresentano un'importante fonte di stress e un frequente motivo di allarme e di preoccupazione per molti genitori che, davanti al pianto inconsolabile del proprio bambino, spesso non sanno che provvedimenti adottare. Una volta che il pediatra abbia accertato che non vi siano particolari malattie, il "mal di pancia" non deve essere vissuto come una situazione preoccupante in quanto generalmente si risolve nel giro di qualche mese.

Soprattutto nei primi mesi i comportamenti che possono creare maggiori difficoltà sono quelli legati alla funzione nutritiva e di evacuazione, ascrivibili a disturbi dell'apparato gastroin-

testinale che vanno dalle coliche, al rigurgito, alla ruminazione, al vomito e alla dischezia.

Il corpo rappresenta la fonte delle prime esperienze di sé nella relazione con l'ambiente, un veicolo attraverso cui sentire di esistere, esprimersi, comunicare con un ambiente pronto a cogliere e dare senso ai bisogni e alle manifestazioni corporee dell'infante che, "senza parole"³³ non può da solo darvi senso, parola, soddisfacimento.

Spesso la persistenza di manifestazioni patologiche di disturbi gastrointestinali si osserva per lo più in bambini che vivono in un clima familiare ansioso, con familiari tesi, impazienti, che utilizzano comportamenti incoerenti, apprensivi, particolarmente solleciti anche ad anticipare le richieste del bambino. Questi reagirà con agitazione motoria, i cui segnali vengono spesso interpretati come richiesta di cibo: l'alimentazione, pertanto, sovraccarica l'apparato digerente favorendo la comparsa delle coliche.

Il **pediatra**, oltre che essere un attento osservatore dei segnali mandati dal bambino, deve essere capace anche di comprendere la qualità della relazione genitore-bambino al fine di prevenire l'insorgere di comportamenti disadattivi che potrebbero avere importanti ripercussioni sulla salute. Alcuni suggerimenti per modificare lo stile di vita del bambino e della famiglia:

- rassicurazione sul ruolo del genitore (soprattutto nei primi mesi)
- evitare fattori scatenanti (stress, separazioni, traumi, ecc.)
- favorire clima affettivo e empatico
- leggere i segnali del bambini ed evitare di dare risposte precoci al pianto, ma rispondere con movimenti gentili e consolatori evitando iper-

stimolazioni e uso del succhiotto.

- fornire risposte e modalità di cura non contraddittorie.

Counselling. Stipsi

I bambini che manifestano stipsi devono essere accompagnati con maggiore attenzione nel momento del controllo degli sfinteri o nei momenti di passaggio, ad esempio inizio scuola dell'infanzia o acquisizione di nuove competenze.

Una relazione diretta tra manifestazioni di stipsi nell'infanzia e fattori psicologici non è sempre automatica: molteplici potrebbero essere i fattori di rischio, a partire da quelli genetici, organici e psicologici. Tuttavia Inan et al³⁴ hanno dimostrato che, soprattutto nei bambini in età scolare, spesso esiste una correlazione tra problemi di salute personali, trauma fisici o psicologici e stipsi, legata per lo più a disordini nelle abitudini e stili di vita. In altri lavori condotti in età scolare la stipsi è spesso associata a fattori stressanti legati alla scuola: separazione dal migliore amico, episodi di bullismo, fallimento nelle prove scolastiche, eventi correlati alla famiglia, come malattie di un familiare, perdita del lavoro dei genitori o anche spesso la punizione da parte dei genitori nelle pratiche di controllo degli sfinteri sembrano essere fattori predisponenti per sviluppare stipsi. Poiché la stipsi può anche essere ricondotta a una causa psicogena è importante evitare situazioni conflittuali ed imposizioni troppo rigide al momento dei pasti e nelle pratiche di toilette, dato che la stitichezza del bambino comporta già di per sé un importante stress psicologico per tutta la famiglia.

Il successo del trattamento di questo disturbo richiede un contesto familiare sicuro e accogliente, e capace di tollerare graduali miglioramenti

e ricadute. Tutto questo può essere favorito dal pediatra attraverso interventi di monitoraggio e consulenza. Potrebbe rappresentare un valido aiuto anche l'introduzione di esercizi di rilassamento e *biofeedback*, non sempre risolutivi ma che potrebbero dare benefici a lungo termine.

Le tecniche di *biofeedback* e di terapia comportamentale, infatti, permettono di aumentare la consapevolezza delle funzioni fisiologiche sfinterali attraverso una regolarizzazione delle routine igieniche. Un approccio psico-educazionale, pertanto, quale quello descritto da van Dijk et al,³⁵ può consentire attraverso interventi graduati di apportare dei cambiamenti nel comportamento di genitori e bambino, riducendo il carico d'ansia con la proposta di modelli utili per promuovere la defecazione-successo, innescando così un processo positivo in cui il comportamento viene incoraggiato dalla motivazione e dal sistema di rinforzo adottato.

L'uso di queste modalità non invasive e non accusatorie contribuisce a **migliorare la qualità** delle relazioni familiari.

È importante fornire alcuni accorgimenti per modificare gli stili di vita e di accudimento del bambino:

- rassicurazione
- evitare situazioni stressanti (forti emozioni, traumi, ecc.)
- favorire l'autocontrollo e ridurre l'ansia
- aiutarlo a saper gestire il controllo degli sfinteri anche in ambienti e situazioni poco familiari, ad esempio essere accompagnato le prime volte dalla mamma al bagno della scuola
- prevedere momenti a piccoli gruppi in cui bambini accompagnati dall'educatrice possano familiarizzare con i bagni della scuola.

RIGURGITO DELL'INFANZIA

Definizione

Il rigurgito è il ritorno involontario di contenuto gastrico in faringe, in o fuori dalla bocca.³⁶⁻³⁹

Il rigurgito è generalmente senza sforzo e non proiettivo. Nel lattante il reflusso gastroesofageo (RGE) è, fisiologicamente, molto frequente e si associa spesso a rigurgito orale, che è un RGE che si estende al cavo orale. Il rigurgito e il RGE non sono, per sé, fenomeni patologici e sono spesso confusi con il vomito (risposta motoria coordinata autonoma e volontaria con forzata, a getto, espulsione del contenuto gastrico dalla bocca) e con la Malattia da RGE (MRGE) che si verifica solo nel caso in cui il RGE determini sintomi disturbanti /problematici o complicanze.³⁶⁻³⁹

Fisiopatologia

Il RGE si verifica prevalentemente quando lo sfintere esofageo inferiore (SEI o LES) "si rilassa" in maniera inappropriata (ovvero non successivamente ad una deglutizione) o quando la sua pressione è ridotta o non si incrementa in risposta ad un aumento della pressione addominale. Il RGE ed i rigurgiti sono molto frequenti nel lattante per l'alto volume di liquidi (latte) che assume, la limitata lunghezza dell'esofago, la posizione spesso orizzontale, etc. Meccanismi di difesa per limitare la MRGE includono la resistenza della mucosa, la motilità e la *clearance* esofagea⁴⁰

La persistenza dei sintomi e la progressione a complicanze non è predicibile su base individuale ma è più frequente in alcune categorie di pazienti (cerebropatici oppure con malformazioni esofagee, fibrosi cistica, obesità, voluminosa ernia iatale o, fattore ancora controverso, prematurità).^{37,39}

Criteri diagnostici

La maggioranza dei lattanti con RGE, in assenza di altri sintomi o segni di allarme, non necessita di valutazioni specialistiche, esami o terapia ma unicamente di consigli e rassicurazioni ai genitori e a chi li accudisce.³⁷⁻³⁹ Il rigurgito (anche frequente, abbondante, a distanza dal pasto o associato a pianto, singhiozzo, inarcamenti, disturbi di alimentazione o del sonno) non è una condizione necessaria né sufficiente per porre diagnosi di MRGE³⁶⁻³⁹ (Sherman)(Vandenplas 2009)(Lightdale)(NICE). Nelle linee guida ESPGHAN, NASPGHAN e AAP la condizione necessaria per la terapia farmacologica in un lattante che rigurgita è la presenza di esofagite o pH (impedenzometria) patologica^{37,38} esami da riservarsi solo in presenza di segnali di allarme (vedi tabella I).³⁷⁻³⁹ I criteri di Roma III definiscono rigurgito funzionale del lattante la presenza di 2 o più rigurgiti al giorno per 3 o più settimane in un lattante sano in assenza di conati, ematemesi, aspirazione, apnea, scarsa crescita, difficoltà di alimentazione o di deglutizione o posture anomale.⁴¹ Il rigurgito non complicato in un lattante per il resto sano è considerato come una tappa di sviluppo e non una malattia.⁴¹ Più della metà dei lattanti sani rigurgitano quotidianamente nei primi mesi di vita e solo una piccola percentuale rigurgita ancora a 10-12 mesi. Tuttavia, "il rigurgito eccessivo" (più di 4 episodi al giorno) è spesso motivo di preoccupazione dei genitori e di consultazione pediatrica ma non dovrebbe essere confuso con la MRGE, non essendo né un sintomo sensibile né specifico,⁴² ma nella stragrande maggioranza dei casi fisiologico ed a risoluzione spontanea nel primo anno di vita. In alcuni casi i rigurgiti frequenti possono essere secondari ad altre condizioni, come

l'allergia alimentare, le infezioni, le malattie respiratorie o neurologiche, che vanno pertanto escluse.³⁶⁻³⁹

Segni e sintomi d'allarme

Nel lattante che rigurgita vanno considerati segni/sintomi gastrointestinali e generali che possono rappresentare un'indicazione chirurgica oppure specialistica (gastroenterologia, allergologica, neurologica, Tabella I).³⁹

Tabella 1. Segni e sintomi di allarme in un lattante con rigurgito

Segni e Sintomi	
Esordio >6 mesi o persistenza dopo l'anno	Esame neurologico anormale / alterata reattività
Ematemesi / Ematochezia/ Melena	Posizioni anomale del capo/schiena o S. Sandifer
Vomito biliare o persistente/ricorrente	Epatosplenomegalia
Diarrea o stipsi cronica	Scarsa crescita o calo ponderale
Febbre	Anemia
Convulsioni	Micro/macrocefalia o rapido aumento della circonferenza cranica (> 1 cm per settimana)
Infezioni respiratorie/otiti ricorrenti	Distensione o resistenza o massa addominale
Pianto inconsolabile persistente	Documentata/sospetta sindrome genetica/metabolica
Inappetenza	Desaturazioni/apnee/ALTE gravi o persistenti

Esami diagnostici e criteri d'invio a consulenza specialistica

La maggioranza dei lattanti con rigurgiti, in assenza di sintomi o segni di allarme, necessita unicamente di consigli e rassicurazioni.^{36-39,43}

Una valutazione specialistica gastroenterologica andrebbe considerata, in particolare, in caso di: sindrome

di Sandifer (episodico torcicollo con estensione e rotazione del collo) o persistente inarcamento della schiena, ricorrenti polmoniti da aspirazione, o *Apparent Life Threatening Episodes* (ALTEs) o apnee inspiegabili, ematemesi (dopo esclusione di ragadi del seno materno con test di APT), anemia, inappetenza, scarsa crescita, rigurgiti o vomiti persistenti o pianto inconsolabile frequente non rispondenti a raccomandazioni comportamentali e dietetiche.³⁹

In un lattante sano con rigurgito senza altri sintomi associati non sono indicati esami né radiologici (radiografia del tubo digerente con mezzo di contrasto, ecografia, scintigrafia) né endoscopici né pH-impedenzometrici. Questi ultimi andranno considerati solo in presenza di rigurgiti persistenti associati a segnali di allarme per escludere la presenza di esofagite o per valutare la relazione tra i sintomi riportati e il reflusso.³⁶⁻³⁹

Terapia

Il primo (e spesso unico necessario) approccio terapeutico nei lattanti con rigurgiti e/o vomiti, in assenza di segnali di allarme e/o complicanze, è l'informazione e rassicurazione dei genitori (Tabella II), associate alle indicazioni posturali, alla riduzione dell'iperalimentazione e del fumo passivo.³⁶⁻³⁹ Le LG ESPGHAN consigliano l'utilizzo di formule speciali (ispessite e/o idrolisate) negli alimentati con formula, soprattutto in caso di rigurgiti persistenti e scarsa crescita, prima dell'approfondimento diagnostico strumentale e dell'utilizzo dei farmaci (Tabella III)³⁷. Queste raccomandazioni derivano dalla revisione della letteratura precedente il 2009 da parte di un gruppo di esperti, con un approccio differente rispetto al presente Consensus evidence-based sui DFGI. Esistono diverse formule "antirigurgito" che si differenziano tra loro per tipo di ispessente (farina di carruba o

tapioca, amido di riso, mais, patata), di proteine (prevalenza di caseina o siero-proteine, grado di idrolisi) ed altri componenti (per esempio prebiotici, beta-palmitato, quantità di lattosio).^{38,44} Alcune formule ispessite, così come altre idrolisate hanno mostrato una riduzione del numero dei rigurgiti e dei sintomi associati.^{37,38,44} Nel caso delle formule idrolisate l'efficacia clinica può essere riportata anche in pazienti con negatività ai test allergologici e correlabile ad un più rapido svuotamento gastrico, soprattutto da parte dei latiti estesamente idrolisati. La "terapia posturale" si basava sulla riduzione degli episodi di RGE in posizione prona e in decubito laterale sinistro rispetto alla posizione supina e decubito laterale destro. Tuttavia, la posizione prona è sconsigliata in tutti i lattanti, nei primi 6 mesi di vita, per ridurre il rischio di SIDS (Sudden Infant Death Syndrome).³⁷⁻³⁹ L'elevazione della testa durante il sonno è spesso consigliata così come l'evitare di sdraiarsi a breve distanza dai pasti anche in assenza di chiare evidenze scientifiche. Alcuni studi riportano una riduzione dei rigurgiti (e dei reflussi prossimali) con l'utilizzo dell'alginato per effetto meccanico gastrico. Il suo utilizzo, nei lattanti con distress marcato e rigurgiti che persistono dopo successive raccomandazioni comportamentali e variazioni dietetiche (*stepped-care approach*), non viene indicato dalle linee guida ESPGHAN/NASPGHAN e AAP^{37,38} ma solo dalle NICE, in caso di insuccesso.³⁹ Gli altri farmaci, ed in particolare i procinetici e gli inibitori dell'acidità gastrica (ranitidina e inibitori di pompa protonica) non sono raccomandati sia per l'assenza di efficacia sui rigurgiti sia per i possibili effetti collaterali (neurologici e cardiologici per i procinetici, diarrea/stipsi, cefalea, ipergastrinemia e aumentato rischio di infezioni per gli

acido inibitori).^{37-39,45-47} Secondo le linee guida ESPGHAN, NASPGHAN e AAP, i farmaci acido-inibitori, cioè H₂-antagonisti (sostanzialmente ranitidina) e inibitori di pompa protonica (PPI) sono da riservarsi solo in presenza di diagnosi strumentale di MRGE.^{37,38}

La *terapia chirurgica* antireflusso è indicata solo nei casi di MRGE grave refrattaria ad adeguata terapia medica acido-inibitoria, o in presenza di un'ernia voluminosa o paraesofagea o complicanze a rischio di vita (per esempio ripetute polmonite ab ingestis).³⁷⁻³⁹

Tabella 2. Cosa fare nel lattante con rigurgiti³⁹

Rassicurare i genitori dei lattanti, senza segni d'allarme, chiarendo che il RGE:

- è molto comune (colpisce almeno il 40% dei lattanti)
- inizia spesso prima delle 8 settimane di vita
- è frequente (5% dei lattanti presentano 6 o più episodi al giorno)
- fisiologicamente si riduce con il tempo (si risolve nel 90% dei lattanti prima di 1 anno di età)
- solitamente non ha bisogno di ulteriori indagini o trattamenti

La rivalutazione del lattante è opportuna se:

- il rigurgito diventa persistentemente a getto (=vomito)
- il vomito è biliare (verde o giallo-verde) o con sangue
- compaiono segni/sintomi nuovi quali agitazione o irritabilità importante, difficoltà di alimentazione o arresto della crescita
- i rigurgiti persistono oltre l'anno di vita.

Tabella 3. Approccio iniziale del lattante con rigurgito³⁹ (NICE modificata)

- 1) Durante il sonno il lattante deve essere mantenuto supino**
- 2) Nei lattanti allattati al seno** valutare il corretto allattamento al seno.
- 3) Nei lattanti alimentati con formula** considerare:
 - la riduzione dei volumi dei pasti (se eccessivi per il peso del bambino)
 - l'aumento della frequenza dei pasti (se necessario per mantenere la quantità giornaliera totale di latte adeguata)
 - l'introduzione di una formula ispessita, nel lattante con distress marcato, se sintomi sono disturbanti per la famiglia e/o recente scarso accrescimento
- 4) Nei lattanti con allattamento misto o con formula, in presenza di altri sintomi suggestivi di APLV** si consiglia un trial utilizzando **le formule estesamente idrolisate** (Secondo le LG ESPGHAN/NASPGHAN/AAP)^{37,38} per un periodo iniziale di 2-4 settimane con successivo TPO

Quesito 1. Ci può essere una relazione con le allergie alle proteine del Latte Vaccino (APLV)?

Abbiamo preso in considerazione le linee guida ESPGHAN-NASPGHAN 2009 e NICE 2015 sul reflusso ed ESPGHAN 2012,⁴⁸ EAACI 2014⁴⁹ e BSACI 2014⁵⁰ per quanto riguarda l'APLV.

Tutte queste LG (eccetto le EAACI che considera il vomito, ma non il solo rigurgito) riportano come il rigurgito persistente possa essere uno dei sintomi (indistinguibili) di presentazione del lattante con APLV, la cui prevalenza risulta difficile da determinare, in questi soggetti, per la negatività dei test allergologici (trattandosi quasi sempre di forme non-IgE mediate). Viceversa, i dati di efficacia della dieta di eliminazione sono limitati dal mancato confronto con il fisiologico miglioramento clinico nel

tempo del rigurgito, l'assenza, spesso, del challenge di conferma diagnostica e il possibile effetto (in particolare delle formule estesamente idrolisate) sullo svuotamento gastrico indipendente dal meccanismo immunologico. Viene suggerito, nelle NICE, come possa essere a maggior rischio di allergia il lattante con rigurgiti associati a diarrea cronica o sangue nelle feci, familiarità o altri segni di atopia (per esempio eczema). Nelle BSACI l'APLV viene considerata nei lattanti con rigurgiti/vomiti associati ad altri sintomi o altri segni di allergia o non responsivi ad altri trattamenti. Nelle LG ESPGHAN sull'allergia una potenziale diagnosi di APLV viene indicata se si hanno rigurgiti frequenti più altri sintomi con coinvolgimento di almeno 2 organi diversi e non spiegabili da altre cause. La diagnosi deve essere confermata o esclusa da una dieta di eliminazione (iniziale per 2-4 settimane) e, nei casi con importante miglioramento clinico, dal challenge/test di provocazione successivo. In una recente revisione di Vandenas⁵¹ viene proposto come possibile ausilio diagnostico, un nuovo score clinico (CoMISS) aumentato (>12) nei lattanti con rigurgiti e APLV associata. Tale strumento necessita, tuttavia, di ulteriore validazione e conferma clinica.

Quesito 2. Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?

La mamma del lattante con rigurgito deve essere incoraggiata a continuare ad allattare e raramente (meno dello 0.5% dei casi) richiede una dieta senza proteine del latte vaccino.

La possibilità di intraprendere, per un periodo limitato di 2-4 settimane, una dieta di eliminazione viene considerata, nelle LG, solo nei lattanti con sospetto (vedi sopra) di APLV associata. Dal momento che l'APLV nel lattante allattato al seno è riportata, in generale, attorno allo 0.5% dei casi, la probabilità che i rigurgiti (come unica manifestazione di APLV) possano essere correlabili a tale condizione risul-

ta estremamente bassa.

L'efficacia del trattamento dietetico va comprovata dal peggioramento dei sintomi alla nuova reintroduzione delle proteine del latte nella dieta materna. Non esistono attualmente studi comparativi sull'efficacia della dieta materna sui sintomi da reflusso nel lattante.

Quesito 3. Sono utili i lattati formulati anti-rigurgito, le formule parzialmente (pHF) o quelle estesamente idrolisate (eHF)?

Sono state considerate la metanalisi di Horvath del 2008,⁵² le linee guida ESPGHAN/NASPGHAN del 2009, le NICE del 2015, le AAP del 2013 e la revisione di Vandenas (2015).

Gli studi (14 in totale) randomizzati controllati sulle formule ispessite pubblicati fino al 2007 sono stati analizzati nella meta-analisi.⁵² Questa ha mostrato un significativo aumento del numero di lattanti senza rigurgito (RR: 2.9 [95% CI: 1.7 to 4.9], NNT = 6 [95% CI: 4 to 10]), con una riduzione del numero degli episodi giornalieri di rigurgito (da 0.6 a 1.8 [95% CI: -2.7 to -0.8]) ed un aumento di peso (3.7 g/day [95% CI: 1.55 a 5.80]) (Horvath), significativi dal punto di vista statistico ma di rilevanza clinica molto modesta. Da sottolineare l'alta eterogeneità degli studi sia per la variazione della viscosità e dell'addensante della formula utilizzata sia per la popolazione reclutata sia per la qualità metodologica. Pochissimi e contrastanti dati esistono sull'effetto delle formule ispessite sull'indice di reflusso o altri parametri pH/impedenzometrici.

Dal 2008 sono stati pubblicati solo nuovi studi con formule ispessite idrolisate. Le LG ESPGHAN/NASPGHAN,³⁷ confermate dall'AAP,³⁸ indicano l'utilizzo delle formule ispessite se persistenza dei rigurgiti dopo rassicurazione e normalizzazione del volume di latte, e, in caso di mancato miglioramento, o in presenza di scarsa crescita, considerano le formule estesamente idrolisate (per 2-4 settimane).

Uno studio più recente su pazienti con sospetta APLV⁵³ ha mostrato, confrontando due formule estesamente idrolisate, la riduzione significativa del numero dei rigurgiti con entrambe le formule, sia nei lattanti con challenge positivo sia negativo.

Secondo le LG NICE, nel lattante, non allattato al seno, con rigurgiti frequenti associati a importante "distress" va utilizzato un approccio per "steps" che prevede un trial di formule ispessite solo dopo la revisione della modalità e del volume dei pasti e l'aumento della frequenza degli stessi con minor quantità di latte. In queste LG viene riportata l'attuale mancanza di evidenza clinica o di costo-beneficio dell'utilizzo delle formule idrolisate ed indica questo punto come meritevole di futura ricerca.

Per quanto riguarda le formule parzialmente idrolisate vi sono attualmente scarsi dati di studi RCT⁵³ e difficili da valutare per la presenza di diversi ispessenti o altre componenti aggiuntive e/o mancato confronto con formula standard e/o diverso effetto su svuotamento gastrico in base a differente rapporto proteico (contenuto di caseina / siero proteico). Non esistono dati di sicurezza ed effetto nutrizionale a lungo termine per raccomandarne l'utilizzo di routine.

Quesito 4. Sono utili i prodotti "addensanti"? Possono comportare un eccessivo intake calorico?

Le LG ESPGHAN/NASPGHAN, riprese dall'AAP, sottolineano come l'aggiunta di ispessenti (a base di riso o mais) nelle formule standard comporti un aumento di densità calorica della formula (assente nelle formule ispessite in commercio) che deve essere considerato dal pediatra, per evitare un eccessivo intake energetico a lungo termine. L'aumento di viscosità può, inoltre, alterare la fluidità della formula e determinare un aumentato sforzo di suzione (a meno di ampliare il foro della tettarella che però può comportare un'eccessiva velocità di flusso). Pochissimo è

noto sulla potenziale allergenicità degli ispessenti e sull'effetto sulla storia naturale del reflusso del lattante. Un'allerta della *Food and Drug Administration* riporta, infine, una possibile associazione tra l'utilizzo di ispessente (aggiunto ad una formula standard) e l'enterocolite necrotizzante nei lattanti pretermine.

Quesito 5. Qual è il ruolo della terapia farmacologica?

Per rispondere al quesito abbiamo incluso due linee guida evidence-based sul reflusso gastroesofageo, NASPGHAN ESPGHAN 2009 e NICE 2015.

Le LG NASPGHAN ESPGHAN 2009 non raccomandano alcuna terapia farmacologica in caso di disordine funzionale. (Raccomandazione 5.2)

Le NICE 2015 raccomandano di non trattare *di routine* (Raccomandazione 1.1.6) senza evidenti segni e sintomi di discomfort o di allarme. Anche in questo caso, le LG suggeriscono un breve trial con alginato (1-2 settimane) solo in caso di insuccesso di altri possibili interventi non farmacologici (*stepped-care approach*, Raccomandazioni 1.2.3 – 1.2.5).

Una RS di buona qualità metodologica⁵⁴ (Tighe 2014, AMSTAR =10) dimostra, tuttavia, che gli studi di efficacia sull'alginato sono con bassa numerosità campionaria e danno risultati contrastanti. Anche per i PPI, per gli anti-H2 e per il domperidone non ci sono evidenze di efficacia e sicurezza in questo disordine. Da uno studio di coorte,⁵⁵ infine, (Terrin 2012), lattanti con peso molto basso per età gestazionale trattati con ranitidina hanno avuto una maggiore probabilità di NEC rispetto ai controlli (OR= 5.5).

In conclusione, nel rigurgito funzionale non c'è indicazione alla terapia farmacologica, prima di tutto per la sostanziale benignità del disordine e per la mancanza di prove di efficacia e sicurezza dei farmaci più comunemente proposti.

Quesito 6. Qual è il ruolo di prebiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi)?

Nelle LG NASPGHAN ESPGHAN 2009 e

NICE 2015 non ci sono raccomandazioni relative all'uso di probiotici, prebiotici e sinbiotici. Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi clinici solo sul *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, riassunti in una RS di moderata qualità metodologica⁵⁶ (Urbańska 2014, AMSTAR = 5) ed in una recentissima revisione narrativa.⁵⁷ Si tratta tuttavia di studi gravati da debolezze metodologiche e condotti su pazienti la cui diagnosi non rispondeva ai criteri di Roma III.

In conclusione, il rigurgito funzionale è un disordine benigno ed autolimitante; le prove di efficacia in prevenzione e/o terapia di prebiotici, probiotici e sinbiotici, in particolare del *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, sono deboli e non consentono di raccomandarne o consigliarne l'uso.

Quesito 7. Qual è il ruolo degli accorgimenti posturali e di interventi ambientali?

Per questo quesito abbiamo fatto riferimento solo alle LG NICE 2015 che raccomandano di non adottare alcun accorgimento posturale e di mantenere la posizione supina per ridurre il rischio di SIDS (Raccomandazione 1.2.1), in linea con il NSH advice (<http://www.nhs.uk/Conditions/Sudden-infant-death-syndrome/Pages/Introduction.aspx>)

I risultati dei 3 studi condotti sugli accorgimenti posturali, con esito negativo, sono riportati nella recente review.⁵⁷ Una RS⁵⁸ ha valutato l'eventuale efficacia del ciucciotto nei bambini pretermine e di basso peso con RGE (Non-nutritive sucking NNS), ma la ricerca ha dato esito negativo e nessuno studio ha rispettato i criteri di inclusione.

Il panel di questa Consensus raccomanda, inoltre, di evitare il fumo passivo.

Quesito 8. Qual è l'evoluzione della malattia?

Nelle 3 LG³⁷⁻³⁹ è riportato che i rigurgiti si riducono fisiologicamente a 6-7 mesi e nel 90% dei lattanti si risolvono al 12°-14° mese.

SINDROME DEL VOMITO CICLICO

Definizione

La Sindrome del Vomito ciclico (Cyclic Vomiting Syndrome, CVS) è un disordine funzionale gastrointestinale caratterizzato da episodi ricorrenti, stereotipati, di intensa nausea e vomito, intervallati da periodi di completo benessere.⁵⁹ Gli episodi acuti hanno una durata variabile, da poche ore a qualche giorno (fino a 10 giorni), e frequentemente si associano ad altri sintomi quali letargia, pallore, anoressia, cefalea, fotofobia e dolori addominali. In età pediatrica, l'incidenza è di circa 3.15/100.000 casi/anno, per cui la CVS sembra essere più frequente di quanto si pensasse in precedenza e il sesso femminile risulta essere maggiormente colpito (F:M=3:2).⁶⁰ Sebbene la CVS sia stata per anni considerata una entità clinica caratteristica dell'età pediatrica, recenti studi hanno riportato una frequenza significativa anche in età adulta della CVS. L'età media alla diagnosi è intorno a 5 anni, generalmente molto ritardata rispetto alla comparsa dei primi sintomi. La CVS si associa caratteristicamente ad una storia familiare di emicrania.⁶¹ In età pediatrica, la CVS ha un impatto negativo sulla qualità di vita, essendo essa causa di frequenti ospedalizzazioni durante la fase acuta e, di conseguenza, causa della significativa compromissione sia delle attività sociali quotidiane che del rendimento scolastico.⁶² È stato calcolato che ogni bambino con CVS ha un impatto economico sul Sistema Sanitario americano di circa 17.000\$/anno.⁶³

Criteri diagnostici

La CVS rientra nel gruppo dei disturbi funzionali gastrointestinali, è nel 2006 sono stati pubblicati i criteri diagnostici (Roma III).^{64,65} Nel 2008 però la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN), nel corso di

una consensus conference, ha implementato i criteri diagnostici affinché si migliorasse sia l'approccio diagnostico che terapeutico.⁶⁶

La diagnosi è basata sui seguenti criteri clinici:

1. presenza di almeno 5 attacchi in qualunque periodo di tempo, oppure 3 attacchi in un periodo di 6 mesi;
2. episodici attacchi di intensa nausea e vomito di durata compresa tra 1 hr e 10 giorni, intervallati da un periodo di benessere di almeno 1 settimana;
3. modalità di presentazione dei sintomi stereotipata nel singolo paziente;
4. frequenza degli episodi di vomito $\geq 4/h$;
5. ripresa delle normali condizioni di salute (completo benessere) durante i periodi intercritici;
6. assenza di altre patologie

Patogenesi

Sebbene le prime descrizioni della sindrome risalgano alla metà del XIX secolo, l'eziopatogenesi rimane tuttora poco conosciuta. Differenti meccanismi sono stati ipotizzati negli ultimi anni, quali mutazioni del DNA mitocondriale ("mtDNA"), responsabile del deficit nella produzione cellulare di energia, una attivazione anomala dell'asse ipotalamo-ipofisario ("HPA axis"), che generalmente è coinvolta nel meccanismo dello stress, e disfunzioni del sistema nervoso autonomo (SNA).⁶⁷⁻⁶⁹

È stata proposta una teoria eziopatogenetica unificante in base alla quale stress psicologici, stress fisici (es. febbre, infezioni respiratorie ricorrenti, intensa attività fisica, ciclo mestruale) e particolari alimenti (cioccolato e formaggi) possano determinare una alterata produzione di corticotropin-releasing factor (CRF) con conseguente anomala attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario. Il CRF inibisce la motilità gastroduodenale, mediante l'attivazione dei neuroni inibitori nel nucleo motore dorsale del vago, e au-

menta il tono adrenergico, mediante l'attivazione del locus coeruleus nel pavimento laterale del 4° ventricolo, come confermato da una aumentata concentrazione di ACTH, catecolamine e cortisolo durante sia la fase prodromica che la fase acuta. L'incapacità di aumentare la produzione di energia, che è generalmente richiesta durante le condizioni di stress, come conseguenza delle mutazioni di mtDNA, predispone i pazienti all'inizio di un ciclo emetico e perpetua le disfunzioni dei neuroni del SNA, a causa delle loro elevate richieste energetiche.⁷⁰

Manifestazioni cliniche

La CVS ha un tipico pattern temporale on-off ed è caratterizzata da 4 differenti fasi:⁷¹

- 1. Fase intercritica**, caratterizzata da un pieno benessere, con assenza assoluta di sintomi, che può durare settimane o mesi;
- 2. Fase prodromica**, caratterizzata da astenia, cambio di umore, ansia, dolore addominale e cefalea, che può durare minuti o ore. Durante tale fase il bambino è ancora in grado di assumere farmaci per via orale;
- 3. Fase emetica**, durante la quale i sintomi più comuni sono una nausea intensa, conati e vomito. Altri sintomi associati sono anoressia, pallore, letargia, modificazione della temperatura corporea, prostrazione, dolore addominale, fotofobia, fonofobia, intolleranza agli odori, diarrea, posture anomale ed ipertensione arteriosa nella variante di Sato. Gli episodi possono durare da ore a giorni (fino a 10 giorni), con una media di 24-27 hr. La frequenza delle fasi acute varia da 1 episodio fino a 70 episodi/anno con una media di 12 episodi/anno, ed il numero di episodi emetici durante il singolo attacco ("cycle") è di almeno 4 episodi/hr per almeno 1 hr. Generalmente la fase emetica insorge durante le prime ore della giornata (2-4 del

mattino) o al risveglio (6-8 del mattino), e ciascun episodio tende per ogni paziente ad essere stereotipato nell'orario di inizio, durata, intensità e sintomatologia. Durante la fase acuta, alcuni bambini risultano essere particolarmente irritabili; inoltre per ridurre la nausea i bambini effettuano bagni o docce calde di lunga durata, assumono una posizione fetale in stanze buie e silenziose, o bevono in maniera compulsiva, sebbene sappiano che ciò sia seguito dal vomito. Infine, alcune complicanze dell'intensa attività emetica includono disidratazione e squilibri idroelettrolitici, esofagite peptica, gastrite ed ematemesi (Mallory-Weiss), perdita di peso e carie dentali. Specifiche cause scatenanti possono essere identificate in circa 2/3 dei pazienti ed includono fattori psicologici (vacanze, compleanni, conflitti tra genitori), cause fisiche (carenza di sonno, eccessiva attività fisica, ciclo mestruale), infezioni (sinusite, infezioni respiratorie ricorrenti), e fattori dietetici (alimenti contenete glutammato, formaggi e cioccolata).

4. Fase di miglioramento, che inizia con la scomparsa della nausea e vomito fino alla ripresa delle normali attività quotidiane.

Diagnosi differenziale

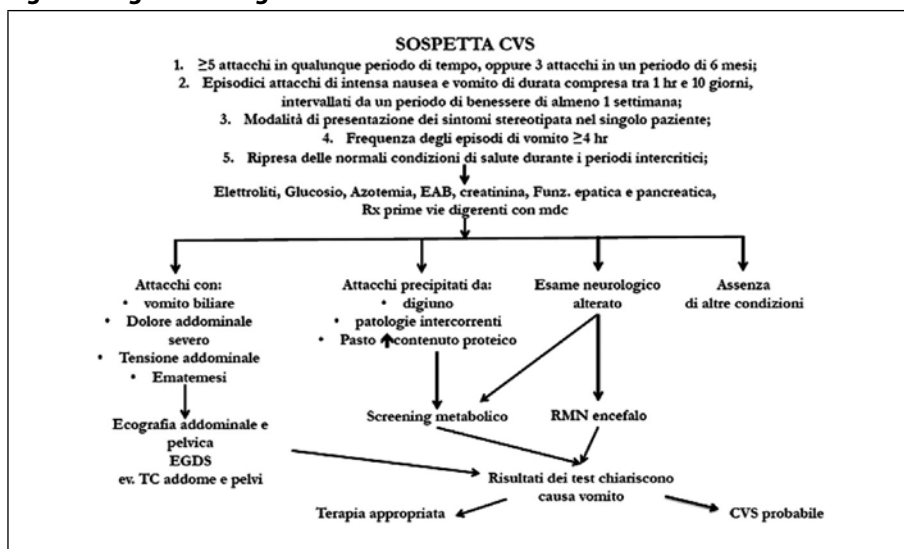
La diagnosi si basa su una anamnesi accurata e sulla presentazione clinica che soddisfa i criteri diagnostici del NASP-GHAN precedentemente riportati, in assenza di altre possibili patologie che hanno una presentazione simile, come riportato in Tabella 1. Non vi sono test specifici per la diagnosi di CVS, e per tale motivo entro certi limiti essa rappresenta una diagnosi di esclusione.⁷² Al momento si suggerisce una valutazione biumorale di base, che include emocromo con formula, dosaggio degli enzimi pancreatici (amilasi e lipasi) ed epatici (AST, ALT, GGT, e bilirubina totale e diretta), un minimo profilo metabolico (glicemia, EAB, glicemia, EAB, creatinina ed elettroliti), e un esame con mezzo di contrasto delle prime vie digerenti per escludere alterazioni anatomiche gastrointestinali (Figura 1). In presenza di segnali di allarme, quali vomito biliare, dolore addominale severo, tensione addominale, episodi di vomito causati dal digiuno o da un pasto altamente proteico ed alterazioni neurologiche all'esame obiettivo, un approfondimento diagnostico dovrebbe essere considerato e effettuato in base alla presentazione clinica del paziente. Ad esempio, nel sospetto di disturbi metabolici ed endocrinologici dovrebbe essere eseguito un approfondi-

mento biumorale che include lattato, piruvato, acidi organici, aminoacide-mia ed aminoaciduria, livelli plasmatici di carnitina ed acilcarnitina, cortisolo plasmatico e porfirie urinarie. Un esame ecografico addominale, una TAC addominale ed una EGDS dovrebbero essere effettuate in presenza di segnali di allarme di sospetta origine gastrointestinale, quali vomito biliare, severo dolore addominale ed ematemesi. Infine, bambini con alterazioni neurologiche dovrebbero essere sottoposti ad una RMN cerebrale. È opportuno ricordare che uno screening metabolico dovrebbe essere effettuato in tutti i bambini con età inferiore ai 2 anni, con sintomi di atassia, distonia, disturbi della deambulazione, ritardo mentale, letargia ed irritabilità e riscontro di ipoglicemia, acidosi metabolica, alcalosi respiratoria ed iperammoniemia. L'invio allo specialista gastroenterologo pediatra dovrebbe essere effettuato non appena la CVS sia sospettata.

Terapia

Il trattamento della CVS ha come obiettivi principali evitare i fattori scatenanti, interrompere la fase acuta e prevenire o ridurre sia la frequenza che l'intensità degli episodi acuti.⁷³ Per quanto riguarda la prevenzione, in primo luogo dovrebbero essere identificati fattori scatenanti, e in taluni casi modifiche dello stile di vita possono ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi acuti. Accorgimenti preventivi potrebbero essere la compilazione di un diario clinico, evitare la deprivazione di sonno, escludere dalla dieta particolari alimenti, assumere dosi supplementari di carboidrati e praticare attività fisica regolare. La ciproptadina, il propanololo e il pizotifene sono i farmaci per cui sono state osservate le percentuali di risposta clinica più alte. È opportuno però ricordare che tali risultati si riferiscono a lavori retrospettivi, dunque non randomizzati placebo-controllati. In bambini di età inferiore ai 5 anni, la

Figura 1. Algoritmo diagnostico



ciproptadina (0.25-0.5 mg/kg/day in 2 somministrazioni) e il pizotifene (0.5-1.5 mg/die in 1 o 2 somministrazioni) sono i farmaci di prima scelta. In presenza di mancata risposta clinica è possibile il propanololo alle dosi di 0.25-1 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni, avendo cura di monitorare la frequenza cardiaca durante i primi giorni di terapia.

Misure di supporto durante la fase emetica sono rappresentate da un ambiente buio e tranquillo e dall'infusione endovenosa di soluzioni elettrolitiche con glucosio al 10%, mentre la terapia abortiva comprende farmaci antiemetici, es. ondansetron (0.3-0.4 mg/kg/dose ogni 6 hr se necessario), e sedativi, quali il lorazepam (0.05-1 mg/kg per dose ogni 6 hr) e la clorpromazina (0.5-1 mg/kg/dose ogni 6 hr). È in alcuni casi necessario trattare complicanze quali squilibri idroelettrolitici, sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), ipertensione arteriosa transitoria (ACE inibitori) ed ematemesi (H₂-antagonisti o inibitori di pompa protonica). La profilassi è generalmente consigliata se le crisi sono frequenti (es. > 6 attacchi/anno) e/o l'intensità degli attacchi è tale da richiedere sempre l'ospedalizzazione e/o non vi è risposta alla terapia abortiva. Nei bambini al di sotto dei 5 anni si possono utilizzare in fase iniziale antiistaminici, quali ciproptadina e pizotifene ("first-line therapy"), seguiti dal propanololo ("second-line therapy"). Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo aumento della prescrizione di supplementi mitocondriali (riboflavina, L-carnitina, CoQ10) in base alla loro efficacia nel trattamento dell'emigrania, sebbene nella CVS non sia stata opportunamente dimostrata.

Nota metodologica

Sono state consultate le Linee Guida (LG) *evidence-based*⁶⁶ e 3 revisioni⁷⁴⁻⁷⁶ di seguito riportate.

Non sono stati trovati studi primari successivi alla data di chiusura della ricerca bibliografica.

Tabella 1. Diagnosi differenziale del vomito ciclico

<p>Disordini Gastrointestinali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ostruzione Intestinale (malrotazione con volvolo, cisti da duplicazione, intussuscezione intestinale intermittente) • Patologie Infiammatorie (gastrite, duodenite, patologia ulcerosa-peptica, MICI, gastroenteropatia eosinophila) • Patologia pancreatica (pancreatite and pseudocisti pancreatica) • Patologia epatobiliare (Epatite)
<p>Infezioni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterite • Otite media, sinusite cronica, epatite
<p>Disordini Neurologici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emicrania • Epilessia • Lesioni occupanti SNC (Idrocefalo, tumori della fossa posteriore, ematoma subdurale, effusioni subdurali) • Disautonomia familiare
<p>Disordini Metabolici ed Endocrinologici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabete Mellito, Malattia di Addison, Feocromocitoma • Aminoaciduria, organicoaciduria, disordini dell'ossidazione acidi grassi, disordini mitocondriali, difetti del ciclo dell'urea
<p>Farmaci e tossine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotici, FANS, lassativi, ormoni
<p>Disordini urologici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ostruzione della giunzione pieloureterale • Nefrolitiasi
<p>Miscellanea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asma • Vertigine parossistica benigna

Quesito 1. Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?

Le LG NASPGHAN 2008 segnalano solo un piccolo studio su 8 pazienti con allergia a soia ed albume.⁷⁷ I risultati non sono stati confermati da altri studi, pertanto non sono raccomandate diete di eliminazione. Se si sospetta, in alcuni casi selezionati, una possibile allergia alimentare, può essere utile l'esecuzione di test allergometrici.

Quesito 2. Qual è il ruolo della terapia farmacologica?

Le raccomandazioni delle LG NASPGHAN 2008 si basano su studi in aperto, retrospettivi e nella fase acuta. Sebbene sia stata dimostrata l'efficacia della terapia farmacologica sia nel ridurre la durata che la severità dei sintomi, sia nella fase acuta che nella profilassi degli episodi acuti, non sono disponibili trial randomizzati placebo-controllati⁷³. Le 3 revisioni successive⁷⁴⁻⁷⁶ includono studi anteriori al 2011. Le raccomandazioni di questa Consensus riportano quanto è attualmente praticato nei Centri specialistici di 3° livello in Europa, sulla base delle evidenze scientifiche e, relativamente alla somministrazione domiciliare dell'ondansetron per os, sulla base dell'opinione di esperti.

In caso di accesso al PS per una fase acuta,^{66,76} si raccomanda l'istituzione di misure di supporto, quali ambiente buio e tranquillo e infusione endovenosa di soluzioni elettrolitiche con glucosio al 10%, e l'inizio della terapia abortiva con l'utilizzo di ondansetron per via endovenosa in associazione a sedativi quali lorazepam o clorpromazina (utilizzo off label). L'ondansetron può essere somministrato a domicilio anche per via orale durante la fase prodromica, periodo in cui una importante percentuale di bambini hanno ancora la capacità di assumere farmaci per os. Porre attenzione durante la fase acuta all'instaurarsi di complicanze quali squilibri idroelet-

trolitici, sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), ipertensione arteriosa transitoria ed ematemesi. Nei casi in cui è indicata una profilassi, in età prescolare, questa può essere iniziata con la Cipropropetadina o pizotifene (1° scelta) e Propanololo (2° scelta).

Quesito 3. Qual è il ruolo della terapia dietetica?

Alcuni alimenti possono fungere da trigger per le crisi.^{66,74-76} Si raccomanda di evitare o comunque limitare l'assunzione di cioccolato, formaggio, sodio monoglutamato e caffeina (Coca-cola). Evitare un eccessivo apporto calorico. Si raccomanda inoltre la supplementazione con carboidrati per le crisi indotte dal digiuno.

Quesito 4. Qual è il ruolo dei supplementi?

Sebbene siano presenti alcuni studi retrospettivi che suggeriscono l'utilizzo di supplementi mitocondriali (CoQ10, carnitina), al momento le evidenze non sono tali da poter raccomandare la loro somministrazione per prevenire o ridurre la durata e la gravità delle crisi di vomito ciclico. Né le LG NASPGHAN 2008, né le più recenti revisioni riportano positivi risultati sulla loro efficacia.

Quesito 5. Qual è il ruolo dello stile di vita?

Non ci sono studi che hanno valutato l'efficacia dei cambiamenti nello stile di vita sulla frequenza ed intensità degli attacchi. Poiché il vomito ciclico è considerato parte integrante dello spettro emicranico, sembra appropriato far riferimento a quei cambiamenti nello stile di vita, che sono caratteristicamente menzionati nella

gestione dell'emicrania. Si suggerisce, pertanto, uno stile di vita sano e regolare in quanto le crisi possono essere scatenate da eventi e fattori stressanti, quali digiuno, pasti abbondanti, carenza o eccesso di sonno. Si consiglia inoltre un supporto psicoterapico se necessario. Si raccomanda infine alimentazione ed esercizio fisico regolare, e limitato consumo di caffeina.^{66,74-76}

Quesito 6. Qual è la possibile evoluzione?

La prognosi delle forme a esordio pediatrico è variabile. In una percentuale tra il 50% e il 70% si osserva una regressione della sintomatologia durante l'adolescenza.^{2,4} È però opportuno sottolineare come in circa il 50% dei pazienti che non presentano più vomito in età adulta si osserva una evoluzione verso l'emicrania.⁷⁸

COLICHE DELL'INFANZIA

I Criteri Roma III definiscono le coliche infantili quali parossismi di irritabilità con agitazione o pianto inconsolabile che esordiscono e terminano per motivi non apparenti, della durata di almeno 3 ore al giorno, 3 giorni a settimana, per almeno 1 settimana, in lattanti sani ben nutriti senza alterazioni della crescita. Gli episodi, solitamente serali, iniziano a partire dalle prime settimane di vita per concludersi verso i 4-5 mesi. Le coliche del lattante costituiscono la causa del 10-20% di tutte le visite pediatriche nei primi 4 mesi di vita e interessano in egual misura soggetti di entrambi i sessi, sia allattati al seno che alimentati con formula, con una frequenza che varia dal 3 al 30%.⁷⁹

Gli autori di una recente Consensus del 2013 sulle coliche infantili⁸⁰ concludono, in modo chiaro e conciso, che "...è una condizione autolimitante che, quando presente senza altri sintomi o segni di allarme, deve essere trattata con empatia e rassicurazione. Non sono necessari usualmente altri trattamenti e non ci sono evidenze che prescrivere o non prescrivere farmaci o preparati sia sicuro ed efficace nel ridurre il pianto." L'incidenza delle coliche infantili è risultata essere indipendente da sesso, età gestazionale e razza, ma ordine di genitura, fumo ed età avanzata materna sono stati prospettati tra i fattori di rischio.

Eziopatologia

La natura multifattoriale dei DFGI rappresenta una sfida all'assunto di base del modello biomedico occidentale di malattia secondo cui le patologie, causate da anomalie identificabili nella struttura e nel funzionamento di organi, hanno una relazione causale quasi lineare con la percezione individuale del malessere fisico.

Nonostante l'ingente mole di lavori scientifici prodotti negli ultimi decenni, restano ancora parzialmente scon-

osciute le cause alla base del disordine. I fattori eziopatogenetici ipotizzati comprendono alterazioni compositive quali-quantitative del microbiota intestinale (disbiosi), dismotilità e ipereccitabilità neuronale intestinale, anomalo assorbimento di antigeni alimentari, aberrante produzione di citochine, ormoni, endorfine e tachichinine, intolleranza al lattosio, APLV o ad altri allergeni presenti nella dieta materna, disturbi comportamentali genitoriali e soprattutto materni (ansia, tensione, inadeguata interazione con il lattante).⁸¹

Le tachichinine sono neuropeptidi endogeni i cui effetti biologici sono mediati da tre distinti recettori (NK1, NK2 e NK3). L'attivazione del recettore NK2 da parte della tachichinina (neurochicina A) induce contrazione della muscolatura liscia intestinale.

L'asse intestino-cervello, complesso network di comunicazione bidirezionale, utilizza percorsi neuronali (sistema nervoso centrale, simpatico, parasimpatico e meta simpatico), ormonali e immunitari (citochine) che permettono al cervello di regolare diverse funzioni intestinali (sensibilità viscerale, motilità, assorbimento, secrezione, risposte immunitarie) e al tratto gastro-intestinale di influenzare quelle cerebrali.⁸² Il microbiota intestinale riveste un ruolo cruciale nel modulare la comunicazione nell'ambito dell'asse, tanto da indurre alcuni Autori ad integrare il termine con il neologismo *brain-gut-enteric microbiota axis*.⁸³

Diagnosi differenziale

Un'anamnesi esaustiva ed una attenta valutazione clinica sono in grado di farci approdare alla diagnosi di coliche funzionali.⁸⁴

Una corretta anamnesi deve escludere febbre, segni neurologici, reazioni cutanee (pomfi, eritema) dopo assunzione del latte (specialmente se formula), inadeguata alimentazione, alterati

parametri auxologici, vomito, diarrea, presenza di muco e sangue nelle feci. In accordo con i Criteri Roma III le coliche del lattante sono disordini funzionali e come tali comportano l'esclusione di condizioni patologiche concomitanti. In ogni caso, anche se poco frequenti (5%), vanno escluse cause organiche che comportano parossismi di pianto.⁸⁵ Nell'ambito della diagnosi differenziale devono pertanto essere considerati comportamenti alimentari scorretti, traumi (frattura della clavicola, shaken baby syndrome), infezioni (infezione delle vie urinarie, otite, meningite), malattie e disturbi gastro-intestinali (reflusso gastroesofageo, ernie, stipsi, invaginazione, ragadi anali, stenosi del piloro), patologie neurologiche e soprattutto allergiche.

Nota metodologica

Per la strategia di ricerca si rimanda alla relativa sezione. La valutazione delle evidenze scientifiche è riportata in appendice. La popolazione oggetto degli interventi sono bambini affetti da coliche del lattante, secondo la definizione dei criteri di Roma III.

I possibili esiti presi in considerazione negli studi e nelle Revisioni Sistematiche (RS) sono stati i seguenti:

1. durata media del pianto, giornaliero o settimanale, o percentuale di riduzione della durata media del pianto
2. riduzione del consumo di farmaci
3. valutazione costo-efficacia riguardo numero di visite pediatra, numero di accessi ospedale, cambi di latte utilizzato, numero di giorni di lavoro persi
4. durata del sonno del bambino (min/die)
5. indice di depressione materna, valutato mediante uno score
6. valutazione microbiota e calprotectina fecale
7. riduzione delle modifiche nell'allattamento, con specifico riferimento all'integrazione con latte formulato.

Box 1. Asse cervello-intestino-microbiota intestinale

Nel corso degli ultimi anni è emerso il ruolo cruciale del cosiddetto **asse intestino-cervello**, sia in ambito fisiologico che patogenetico. Tale sistema anatomo-funzionale è un complesso network di comunicazione bidirezionale che, attraverso vie nervose (sistema centrale, simpatico, parasimpatico e metasimpatico), metaboliche, ormonali e immunitarie (citochine e chemiochine), permette al cervello di regolare numerose funzioni intestinali (sensibilità viscerale, motilità, assorbimento, secrezione, risposte immunitarie) e al tratto gastro-intestinale di modulare quelle cerebrali.^{86,87}

Il microbiota del canale digerente, prevalentemente concentrato nel colon (microbiota intestinale) è una biomassa di cellule batteriche il cui numero sovrasta di 10 volte quello delle cellule eucariote dell'organismo umano. Il microbiota intestinale riveste un ruolo cruciale nel modulare la comunicazione nell'ambito dell'asse intestino-cervello, tanto da indurre alcuni Autori ad integrare il termine con il neologismo *brain-gut-enteric microbiota axis*.^{88,89}

A tal proposito va ricordato che la biomassa batterica intestinale produce molecole neuroattive quali serotonina, melatonina, GABA (acido gamma amino butirrico), adrenalina, noradrenalina, dopamina, istamina e acetilcolina.⁹⁰

Un esempio paradigmatico dell'associazione consequenziale disbiosi intestinale/disregolazione asse encefalo-intestino/disordine funzionale gastro-intestinale è rappresentato dalla sindrome del colon irritabile.⁹¹ Studi su modelli animali *germ-free* hanno dimostrato che nel corso delle prime epoche di vita la composizione del microbiota intestinale regola lo sviluppo e la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis): pattern microbici aberranti o quantitativamente carenti determinano una sensibile attivazione dell'HPA.⁹²

È stato ipotizzato che disturbi flogistici e funzionali gastro-intestinali siano influenzati dalle vie di segnale mediate dal fattore di rilascio della corticotropina (*Corticotropin Releasing Factor*, CRF), neormone ipotalamico responsabile della stimolazione dell'asse HPA. L'incremento del CRF e l'attivazione della via di segnale del suo recettore periferico CRF⁸⁶ induce iperomotilità e iperalgesia intestinale attraverso il sistema nervoso enterico (metasimpatico) che controlla la peristalsi gastro-intestinale con i plessi sottomucoso di Meissner e mioenterico di Auerbach e, attraverso il reclutamento di mastociti, l'incremento della permeabilità intestinale, la translocazione batterica e l'accesso di antigeni endoluminali al sistema immunitario mucosale (GALT).⁹³

Le comunità microbiche che compongono il microbiota intestinale costituiscono un complesso ecosistema il cui metabolismo, insieme al ricco corredo genetico (microbioma), interagisce con l'organismo ospite attraverso uno stretto rapporto simbiotico. I batteri comunicano tra loro grazie alla produzione di molecole di segnale extracellulari definite *autoinducers* (*quorum sensing*) e con le cellule eucariotiche (*interkingdom signaling*) attraverso sostanze quali insulina, peptidi, monoamine e l'*epidermal growth factor*.

Nella genesi dei disordini gastro-intestinali è stata coimputata l'alterazione quali-quantitativa della composizione del microbiota e della barriera mucosale. Il microbiota intestinale eubiotico risulta fondamentale per il mantenimento e ripristino dell'integrità della barriera intestinale. La disbiosi microbica intestinale riscontrata in lattanti affetti da coliche (riduzione di lattobacilli, incremento di *E. coli* e *Klebsiella*),^{94,95} favorirebbe il passaggio di antigeni batterici e alimentari, un'aberrante funzione immuno-mucosale (disregolazione immunitaria) e uno stato di infiammazione locale. Citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-1 β , IL-6), indotte dalla disbiosi, determinerebbero l'apertura delle *tight junction* attraverso l'attivazione del fattore nucleare NF κ B. Specifici ceppi probiotici sarebbero in grado di mimare l'attività omeostatica dei commensali del microbiota eubiotico.⁹⁶

Sono stati consultati il documento di revisione e le Linee Guida (LG) *evidence-based* di seguito riportati:

Disordini Funzionali Gastrointestinali in età prescolare

1. ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) and NASPGHAN (North American Society for Pediatric

Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition). Infant Crying, Colic, and Gastrointestinal Discomfort in Early Childhood: A Review of the Evidence and Most Plausible Mechanisms.⁸⁰

Allergie Alimentari

2. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA)

2010,¹⁰⁰

3. NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) 2010¹⁰¹
4. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) 2014⁴⁹

Sono stati inoltre analizzati, tenendo conto della qualità metodologica, i risultati delle metanalisi e degli studi primari non inclusi nelle revisioni si-

stematiche perchè successivi alla data di chiusura della ricerca bibliografica.

Quesito 1. Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?

La possibile relazione tra coliche infantili ed allergie alimentari, in particolare APLV, è riportata da due linee guida sulle allergie alimentari (DRACMA 2010, NIAID 2010), ma non dalle più recenti linee guida EAACI 2014 né da Linee Guida evidence based gastroenterologiche

Per quanto riguarda gli studi secondari, per rispondere a tale quesito sono state incluse una recente Consensus⁸⁰, e una RS di bassa qualità metodologica¹⁰² (punteggio Amstar = 5) ed una revisione non sistematica recente⁵⁷. Le conclusioni scaturiscono essenzialmente da qualche studio sull'efficacia della dieta priva di proteine potenzialmente allergizzanti. Spesso, però, la relazione tra coliche infantili ed APLV è solo ipotizzata sulla base dell'anamnesi positiva per atopìa o della concomitante presenza di sintomi atopici, senza essere confermata da un corretto iter diagnostico che deve prevedere un'attenta anamnesi, esame obiettivo, dieta di eliminazione diagnostica per 2-4 settimane e successiva riesposizione con challenge di conferma. Non è quindi giustificato il sospetto di allergia alimentare nei lattanti affetti da colica se non in casi selezionati.

Quesito 2. Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?

Le LG DRACMA 2010 definiscono le coliche infantili come possibile manifestazione di APLV non IgE-mediata (sezione 6) ed indicano che è possibile tentare un breve trial con dieta materna. Specificano, tuttavia, in base ad uno studio del 2007,¹⁰³ che i bambini con coliche quasi sempre hanno in ospedale comportamento, sonno ed alimentazione normali. Questo farebbe ipotizzare che probabilmente sono i genitori a consi-

derare eccessivo il normale pianto del lattante.

Dagli studi inclusi nelle revisioni otteniamo risultati contrastanti. (Una RS¹⁰² di moderata qualità metodologica - punteggio AMSTAR = 5 e una revisione narrativa più recente⁵⁷)

Quelli a sfavore della dieta materna sono tutti con bassa numerosità campionaria, quindi a rischio di bias per errore di tipo beta, e con follow-up di breve periodo.

Gli studi a favore suggeriscono diete molto rigide, non sempre correlate ad un sospetto di allergia, con eliminazione di gruppi di alimenti eterogenei, senza dati di sicurezza e senza il confronto con eventuali interventi di counselling e di *care* che già da soli potrebbero ridurre il disagio che questo disordine, benigno ed autolimitante, comporta.

Quesito 3. Sono utili le formule parzialmente o quelle estesamente idrolizzate o le formule anti-colica?

Alcune LG NIAD 2010, fanno rientrare le coliche infantili tra le forme di allergia non IgE-mediata. Il percorso diagnostico prevede una dieta di eliminazione per 2-4 settimane con successiva reintroduzione ed è giustificato solo per lattanti con sospetto di APLV alimentati con formula.

Le LG DRACMA 2010 suggeriscono un trial di esclusione delle PLV (raccomandazione debole) ma ritengono che il pianto dei bambini con coliche sia in realtà nel range della normalità ma percepito come eccessivo dai genitori.¹⁰³

Per quanto riguarda la letteratura secondaria sono state considerate la recente Consensus⁸⁰ e 2 revisioni: 1 RS con qualità metodologica medio/bassa (Amstar = 5)¹⁰² ed una revisione narrativa⁵⁷.

I risultati relativi alle formule estesamente idrolizzate (eHF) ed a quelle parzialmente idrolizzate (pHF), pur derivando da studi di bassa qualità

metodologica e condotti su pazienti nei quali la diagnosi di APLV non è né confermata né esclusa con certezza, sembrano confermare complessivamente una certa efficacia, ma le evidenze non sono ad oggi abbastanza robuste da giustificare specifiche raccomandazioni nelle coliche funzionali.

L'efficacia delle formule a base di soia è controversa e il profilo di sicurezza non accettabile. Allo stesso modo non vi sono studi di efficacia sulle formule a basso contenuto di lattosio e di fibre

Quesito 4. È utile la somministrazione di prebiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi)?

Abbiamo incluso nella nostra analisi tre RS con metanalisi^{56,104,105} (Sung 2013 e Anabrees 2013, entrambe di buona qualità metodologica AMSTAR = 9 - Urbańska 2014, di qualità bassa/moderata AMSTAR = 5), ed una Revisione non sistematica più recente.¹⁰⁶

La RS con metanalisi di Sung et al.¹⁰⁴ analizza 12 studi sull'efficacia preventiva e terapeutica di alcuni ceppi di probiotici, in particolare del *L rhamnosus* LGG e del *L reuteri* DSM17938. Sulla base dei risultati, nessuno dei due ceppi ha un effetto preventivo e solo il *L reuteri* DSM17938 ha un'efficacia terapeutica significativa, riducendo la durata del pianto di circa un'ora/die rispetto al placebo o al simeticone. Poiché questi studi erano gravati da importanti bias metodologici (es. differenti caratteristiche dei pazienti, utilizzo di diari non validati, ecc.), gli autori concludevano considerando queste evidenze ancora insufficienti per poter raccomandare i probiotici in tutti i bambini con coliche.

Anabrees et al.¹⁰⁵ hanno valutato solo l'efficacia terapeutica del *L reuteri* DSM17938, analizzando gli stessi studi e confermando le stesse conclusioni. Tali conclusioni sono anche condivise nella RS con metanalisi di Urbańska et al.⁵⁶

Box 2. Si fa presto a dire 'maltodestrine'

La composizione del latte umano rappresenta la *gold standard* di riferimento per comprendere i fabbisogni nutrizionali del neonato/lattante. Contiene circa 42% di carboidrati (rappresentati principalmente da lattosio), 50% di grassi e 8% di proteine, con un apporto calorico di 67 kcal/100 mL.⁹⁷

I latti formulati sono realizzati con la finalità di mimare tale profilo nutritivo (*closer to the reference*). Il latte vaccino intero, da cui derivano i latti formulati, è costituito dal 30% di carboidrati, 50% di grassi e 20% di proteine, macronutrienti che garantiscono le stesse calorie del latte materno.

Dopo oltre un secolo il termine 'formula', coniato da Thomas Morgan Rotch in un articolo pubblicato nel 1903 su JAMA, è stato sostituito dalla Direttiva Comunitaria 141 del 2006 con 'alimento per lattanti' (formula 1) e 'alimento di proseguimento' (formula 2).

Per quanto riguarda i glicidi, la Direttiva prevede l'utilizzo di lattosio (disaccaride composto da glucosio e galattosio), maltosio (disaccaride composto da due molecole di glucosio), maltodestrine (oligosaccaridi costituiti da molecole di glucosio), sciroppo di glucosio o sciroppo di glucosio disidratato, amido precotto, amido gelatinizzato, glucosio e saccarosio. Questi ultimi due zuccheri possono supplementare solo 'alimenti per lattanti' a base di idrolisati proteici.

I latti formulati contengono generalmente le stesse quantità di macronutrienti, vitamine e minerali presenti nel latte materno, ma differiscono per quel che riguarda la tipologia e l'origine dei carboidrati e dei grassi (oli vegetali, panna di latte). La cospicua percentuale compositiva di maltodestrine nei latti formulati impone una opportuna nota di approfondimento.

L'ultima revisione sulla terminologia e classificazione dei carboidrati alimentari,⁹⁸ basata sul report FAO/WHO del 1997 ('*Carbohydrates in Human Nutrition*'), inquadra le maltodestrine quali malto-oligosaccaridi (α -glucani).

L'amido, polimero di molecole di glucosio unite mediante legami α -glicosidici, è costituito da *amilosio* (20%), polimero idrosolubile a catena lineare con legami α -1,4 glicosidici e *amilopectina* (80%), polimero non idrosolubile a catena ramificata con legami α -1,4 e α -1,6 glicosidici. Le α -amilasi pancreatiche e salivare scindono legami α -1,4 glicosidici con formazione di destrine di diversa lunghezza mentre la gluco-amilasi intestinale agisce su legami sia α -1,4 che α -1,6 di amidi e destrine.

Le maltodestrine sono costituite da catene di D-glucosio (destrosio), di lunghezza variabile da 3 a 17 unità, prevalentemente unite da legami α -1,4 glicosidici. Si ottengono industrialmente tramite processi enzimatici di idrolisi degli amidi di cereali (frumento, mais, riso, avena) o di tuberi (patata, tapioca), insieme a zuccheri più semplici quali destrosio, maltosio e sciroppo di glucosio. La lunghezza delle catene di glucosio fornisce il principale parametro classificativo delle maltodestrine: la *destrosio equivalenza* (DE). Il valore della DE (*range* compreso da 3 a 20) è tanto più alto quanto più spinta è l'idrolisi dell'amido e più corte risultano le catene di glucosio. Secondo la nomenclatura codificata dall'Unione Europea, una DE intorno a 20 rende il prodotto dell'idrolisi dell'amido 'sciroppo di glucosio', mentre una $DE \leq 10$ classifica le maltodestrine come *destrine*.

Appare doveroso ricordare che mentre l'attività lattasica risulta elevata alla nascita, raggiunge il picco ad 1 settimana di vita per poi ridursi a 6-8 settimane,⁹⁹ quella delle gluco-amilasi e della maltasi (α -glicosidasi) è bassa alla nascita e si incrementa gradualmente fino alla 6^a-8^a settimana. Questo *timing* enzimatico comporta una relativa insufficienza digestiva di zuccheri indicati nella composizione dei latti formulati con il termine generico di 'maltodestrine', ma che in realtà comprendono α -glucani sia oligosaccaridici (catene con molecole di glucosio ≤ 9) che polisaccaridici (catene con molecole di glucosio ≥ 10). Shulman ha difatti dimostrato che oligosaccaridi α -glucani costituiti da 3 a 9 unità di glucosio (destrine) sono idrolisati ed assorbiti più facilmente rispetto polisaccaridi α -glucani con più di 10 unità di glucosio.

Considerando che non ci è dato sapere quali 'maltodestrine' vengano utilizzate nei differenti latti formulati, non è azzardato supporre che la loro assunzione possa comportare *discomfort* intestinale per il lattante non gratificato dal latte materno, quando presenti come polisaccaridi a tutti gli effetti o parzialmente assorbiti (maggiore osmolarità).

Tabella 1. I principali carboidrati della dieta. Carbohydrate terminology and classification, JH Cummings e AM Stephen

Classe (DP*)	Sottogruppo	Principali componenti
Zuccheri (1-2)	Monosaccaridi	Glucosio, fruttosio, galattosio
	Disaccaridi	Saccarosio, lattosio, maltosio, trialosio
	Polioli	Sorbitolo, mannitolo, lattitolo, xilitolo, eritritolo, isomaltosio, maltitolo
Oligosaccaridi (3-9) (carboidrati a catena corta)	Malto-oligosaccaridi (α -glucani)	Maltodestrine
	Non- α -glucani oligosaccaridi	Raffinosio, stachioso, frutto- e galatto-oligosaccaridi, polidestrosio, inulina
Polisaccaridi (≥ 10)	Amido (α -glucani)	Amilosio, amilopectina, amidi modificati
	Polisaccaridi non-amidacei (Non-starch polysaccharides NSPs)	Cellulosa, emicellulosa, pectina, arabinosilani, β -glucani, glucomannani, gomme e mucillagini vegetali, idrocolloidi

*Degree of polymerization: grado di polimerizzazione o n° di unità monomeriche (singole molecole di zucchero)

Gli **studi primari** esaminati sono 5, 4 trials randomizzati in doppio cieco¹⁰⁷⁻¹¹⁰ e un RCT in singolo cieco.¹¹¹

Gli outcome primari presi in considerazione sono: diminuzione della durata media del pianto giornaliero, nel corso del periodo di studio e follow-up mediamente 30 giorni, riduzione dell'utilizzo di farmaci come cimetroprio bromuro o simeticone.

Tra gli outcome secondari vi sono: le visite dal pediatra, gli accessi in ospedale, lo score di depressione materna. Lo studio di Indrio,¹⁰⁸ di moderata qualità metodologica, si differenzia dagli altri RCT perchè il probiotico L. Reuteri DSM 17938, 5 gocce/die per 90 giorni, veniva somministrato a lattanti sani. Tra gli outcome primari erano considerati la riduzione del pianto inconsolabile, ma anche il numero dei rigurgiti e la stipsi. Per quanto riguarda la durata del pianto, a 90 giorni i lattanti che assumevano probiotico avevano una durata media di 38 minuti vs 71 nei pazienti che assumevano placebo, in ogni caso ben al di sotto della soglia stabilita da Criteri di Roma III per la diagnosi di colica infantile (≥ 3 ore). Nel lavoro della Sung del 2014,¹⁰⁹ in cui viene utilizzato L. Reuteri DSM 17938 sia in lattanti alimentati al seno, sia con formula, i risultati dimostra-

no che il gruppo trattato aveva una durata di pianto e/o irritabilità di 49 minuti maggiore del gruppo placebo (I.C. 95% 8-90 minuti P=0.021). Questo risultato è ancora più evidente nei bambini allattati con formula. Lo studio di Savino 2015,¹¹¹ trial clinico in singolo cieco, valuta l'effetto preventivo del L. reuteri sulla prescrizione di cimetroprio bromuro e simeticone (farmaci molto usati dai pediatri italiani) nei lattanti con colica. I risultati, pur coi limiti prima esposti, dimostrano che la Riduzione Assoluta del Rischio (RAR) dato dal probiotico, rispetto al cimetroprio, è del 44.3%, con un NNT molto valido = 2.3. La RAR rispetto al simeticone è = 67,3% con NNT = 1.5. Concludendo possiamo affermare che mentre nei bambini alimentati con formula gli studi sull'efficacia dei probiotici sono contrastanti, nei bambini allattati al seno la direzione dell'effetto è quella del trattamento pur in assenza di risultati clinicamente robusti e in assenza di semplici interventi come il counselling.

Quesito 5. È utile la terapia farmacologica?

Non ci sono raccomandazioni di LG *evidence-based*, né RS relative a questo quesito.

La Consensus del 2013⁸⁰ e quella recentissima di Vandenplas 2015⁵⁷ includono 6 studi su: simeticone (riduce la produzione di gas), associazione simeticone-lattasi, cimetroprio bromuro (anticolinergico con attività antispastica), dicloverina, trimebutina (antimuscarinico con debole effetto oppioide), inibitori di pompa protonica (IPP).

I risultati dimostrano la mancanza di efficacia ed, escluso il simeticone, il rischio di reazioni avverse anche gravi. In conclusione, nella pratica clinica alcuni farmaci per il trattamento delle coliche infantili sono di uso comune nonostante non ci siano evidenze scientifiche che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza. È necessario inoltre ricordare che gli IPP sono off label nei bambini di età inferiore a 12 mesi.

Quesito 6. Sono utili le terapie complementari e alternative (CAM)?

Sono stati sperimentati interventi non farmacologici alternativi.

Le pubblicazioni del Rome Foundation Working Group del 2006¹⁹ riportavano qualche indicazione su pratiche innocue come **cullare dolcemente il bambino o il car ride**.

Successivamente la Consensus del 2013 ESPGHAN/NASPGHAN⁸⁰ ha va-

lutato gli studi condotti su fitoterapia, tecniche chiropratiche e riflessologia 4 revisioni precedenti¹¹²⁻¹¹⁵ sono state incluse perché trattasi di revisioni sistematiche di moderata/buona qualità metodologica (Punteggi AMSTAR: Hall=5, Perry = 8, Dobson (Cochrane) = 11, Bennet = 9) che valutavano una maggiore quantità di studi e di interventi.

La revisione di Hall¹¹² riguarda solo quelli comportamentali, riportando una certa efficacia (studi non randomizzati e con alto rischio di bias) per le **modifiche di interazioni** (Taubman 1984), mediante counselling e **l'ascolto della musica** (Larson 1990). Nessuna efficacia di Supplemental carrying (Barr 1991) e Counselling/car ride (Parkin 1993).

Per quanto riguarda la **fitoterapia**, alcuni lavori hanno preso in considerazione l'efficacia di tisane a base di camomilla (*Matricariae recutita*), finocchio (*Foeniculum vulgare*) e melissa (*Melissa officinalis*)⁸⁰ e fumaria.¹¹⁶ Tutti hanno dimostrato una certa efficacia nel ridurre le coliche in assenza di reazioni avverse. Comunque, a prescindere dai risultati, la quantità

di tisana utile a ridurre la sintomatologia (in media 32 ml/kg/die) somministrata in alcuni trial induce legittime perplessità di natura nutrizionale, considerando il rischio di una minore assunzione di latte nel caso che la supplementazione venga protratta per lunghi periodi.

Non tutte le erbe, tuttavia, hanno mostrato solidi profili di sicurezza: lattanti che assumevano the cinese a base di anice stellato hanno manifestato sintomi da neurotossicità.⁸⁰

Le tecniche chiropratiche comprendono una serie di interventi piuttosto eterogenei, che vanno dalla manipolazione spinale (movimenti articolari di limitate escursioni, indotti da veloci applicazione di forza), all'osteopatia craniale, alla palpazione chiropratica di articolazioni spinali disfunzionali.

Una sintesi quantitativa è riportata nella metanalisi Cochrane di Dobson 2012¹¹⁴

L'esiguità dei campioni trattati e la presenza di bias metodologici e di performance non permettono ad oggi di raccomandare tali pratiche. Queste tecniche, inoltre, non sono scevre da rischi, essendo stato segna-

lato anche un caso di morte per terapia craniosacrale.

Un solo studio^{80,113} ha valutato l'efficacia della **reflessologia**, sia non specifica che specifica, dimostrando una riduzione statisticamente significativa della durata della colica; tuttavia la bassa qualità metodologica dello studio non consente di formulare raccomandazioni specifiche.

Per quanto riguarda il **massaggio** 5 studi (Huhtala 2000; Elliott 2002; Cheng 2004; Xua 2004; Arikani 2008) non hanno dimostrato alcuna efficacia, mentre in altri 5 (Sun 2004; Xua 2004; Liu DY 2005; Narenji 2008, Miller 2010) è risultato un aumento della durata media del sonno, ma non sempre una riduzione della durata delle coliche.¹¹⁵

In conclusione, gli studi sono spesso di bassa qualità metodologica e con esigua numerosità campionaria. I dati di efficacia e sicurezza sono contrastanti per quanto riguarda tisane e soluzioni zuccherate, massaggio, manipolazioni, riflessologia.

Un adeguato intervento di counselling sembra dare i risultati migliori e più duraturi.

DIARREA FUNZIONALE

Functional diarrhea or toddler's diarrhea or chronic non-specific diarrhea.

Definizione.

La diarrea funzionale dell'infanzia è definita come il passaggio quotidiano, indolore e ricorrente, di tre o più evacuazioni di feci non formate di grande volume con una durata di quattro o più settimane, ad esordio nell'infanzia o in età prescolare, in assenza di deficit di crescita. Non vi è alcun difetto di crescita, se l'apporto calorico è adeguato. Il sintomo si risolve spontaneamente in età scolare, senza alcuna conseguenza sullo sviluppo o sulla salute a lungo termine.

È la forma più comune di diarrea persistente nei primi 3 anni dopo la nascita.¹¹⁷ L'esordio può variare da 1 a 3 anni di età e può durare dall'infanzia fino all'età di 5 anni. I pazienti con diarrea funzionale dell'infanzia di solito presentano evacuazioni differenti da quelle dei coetanei per frequenza ed intensità e possono anche arrivare a presentare da 4 a 10 evacuazioni di diarrea al giorno, senza sangue o muco. Solitamente questi pazienti presentano le evacuazioni solo durante le ore di veglia, iniziando con una evacuazione abbondante di feci formate o semi-formate al risveglio. Durante la giornata, le feci diventano più acquose e di minor volume. Il tempo di transito intestinale può essere particolarmente breve, ed i genitori descrivono spesso residui di cibo non digerito nelle feci. Per definizione, i bambini presentano normali parametri di crescita. Anche se alcuni bambini affetti descrivono lievi disturbi addominali, appaiono sani e mantengono un normale livello di appetito e di attività.

Fisiopatologia.

I potenziali meccanismi fisiopatologici responsabili della diarrea cronica dell'infanzia includono un aumento della mo-

tilità intestinale e gli effetti osmotici di soluti intraluminali (ad esempio, carboidrati).¹¹⁸ Il ruolo dei carboidrati ingeriti nella diarrea cronica dell'infanzia è stato ipotizzato alla luce dell'effetto tipico determinato dal consumo di succhi di frutta. Infatti, un consumo eccessivo di succhi di frutta, in particolare quelli contenenti sorbitolo o fruttosio (ad esempio, mele, pere, ciliegie, prugne), può contribuire ad incrementare il carico osmotico delle feci, causando o peggiorando la diarrea. Un'altra possibile spiegazione è che, nei bambini con diarrea funzionale dell'infanzia, i pasti non elicitano l'interruzione dei complessi motori migranti.¹¹⁹

Criteri diagnostici.

Per poter porre diagnosi di diarrea cronica funzionale infantile occorre la presenza di un alvo caratterizzato dal passaggio quotidiano, indolore e ricorrente di tre o più evacuazioni di feci non formate di grande volume con una durata di quattro o più settimane ed in aggiunta a tutte queste caratteristiche: 1) l'insorgenza di sintomi inizia tra i 6 ed i 36 mesi di età; 2) il passaggio di feci si verifica durante le ore di veglia; 3) non vi è alcun difetto di crescita, se l'apporto calorico è adeguato. Al contrario, la diarrea è di più probabile origine organica laddove il passaggio di feci si verifica durante le ore di sonno e sia tale da provocare il risveglio del bambino oppure in presenza di compromissione della crescita, considerando il peso corporeo come principale parametro di riferimento. Il riscontro di muco e/o sangue nelle feci indirizza verso una patologia di carattere infiammatorio intestinale (IBD) così come la presenza di febbre ed il riscontro di condizioni extraintestinali associate.

Esami di laboratorio, compreso l'H₂BT per un eventuale intolleranza al lattosio, così come indagini strumentali non sono necessari quando vengono

riscontrati tutti i criteri che soddisfano la definizione di diarrea cronica funzionale dell'infanzia, evitando così un dispendio economico inutile e lo stress psichico che deriverebbe dall'esecuzione dei vari esami in bambini con un'età comunque al di sotto dei cinque anni.

Segni e sintomi di allarme.

Rallentamento della crescita, febbre, sangue nelle feci, tenesmo, vomito abituale.

Esami diagnostici e criteri di invio a consulenza specialistica.

Il medico deve prendere in considerazione le possibili cause di diarrea cronica, quali la malattia celiaca, le allergie alimentari, le infezioni enteriche, malattie infiammatorie dell'intestino, l'ingestione di lassativi, infezioni del tratto urinario ed il recente uso di antibiotici o altri farmaci.¹²⁰ È necessario che si faccia una attenta anamnesi dietetica per valutare la possibilità di sovralimentazione o un eccessivo consumo di succhi di frutta o di altre fonti di sorbitolo, l'eccessiva assunzione di carboidrati con basso apporto di grassi e la presenza di allergeni alimentari. In presenza di almeno uno dei sintomi d'allarme sopra menzionati, occorre inviare il piccolo paziente all'attenzione dello specialista gastroenterologo per escludere o meno una patologia organica. In tal caso l'iter diagnostico dovrà partire da test non invasivi di valutazione della funzionalità digestiva e di assorbimento e dalla valutazione di un probabile processo infiammatorio prima di procedere con tecniche invasive di endoscopia superiore, colonscopia o rettosigmoidoscopia.

Terapia

L'approccio terapeutico più adeguato è il monitoraggio.

I genitori dovrebbero essere rassicurati sul fatto che il loro bambino sta

crescendo bene ed è in buona salute. Anche se non è stato definito alcun trattamento specifico per questa condizione, bisogna fare molta attenzione a possibili interventi di tipo dietetico. L'assunzione di succhi di frutta deve essere ridotta e modificata a favore di succhi di frutta con basso tenore di saccarosio e fruttosio. Indagini epidemiologiche in America hanno evidenziato un eccessivo consumo giornaliero di succhi di frutta in circa il 90% della popolazione pediatrica; è stato inoltre constatato che eliminando i succhi di frutta alla mela dalla dieta di questi bambini con diarrea cronica, tale sintomatologia si risolveva completamente.¹²¹ Al di là della limitazione dei succhi di frutta, eventuali modifiche utili possono essere anche quelle di aumentare l'apporto dei grassi per favorire il normale apporto calorico, rimanendo però nell'ambito dei livelli raccomandati per sesso ed età LARN 2014, e per rallentare il tempo di transito intestinale. È stato infatti dimostrato che un idoneo consumo di grassi con la dieta svolge un ruolo protettivo nella genesi della diarrea cronica funzionale. Cohen et al. hanno constatato che in una coorte di cinque bambini, una dieta restrittiva di grassi (eseguita per ridurre gli incidenti cardiovascolari) ha determinato la comparsa di diarrea cronica, e che questa si sarebbe risolta in tutti e cinque i casi incrementando la quota giornaliera di grassi assunti con la dieta dal 30 al 50% del totale delle calorie. Non è utile inoltre limitare l'apporto di fibre e deve essere assicurato un appropriato apporto di acqua ma non la iper-idratazione.¹²² Greene e Ghishan hanno documentato che quasi un quinto degli 85 pazienti che descrivono con diarrea cronica non specifica consumavano più di 2,5 volte il loro fabbisogno giornaliero di liquidi; la maggior parte dei fluidi consumato dai pazienti erano soluzioni ipertoniche a causa della

elevata concentrazione di carboidrati, anche se 3 di questi pazienti consumavano solo grandi volumi di acqua. Quindi è chiaro che l'assunzione di liquidi in eccesso rispetto alla capacità del tratto intestinale di assorbirli, soprattutto se con un alto carico osmotico, è un fattore importante nello sviluppo di diarrea cronica aspecifica.¹²² È importante evitare diete restrittive che possono indurre un ridotto apporto calorico.¹²³ I bambini guariscono spontaneamente e di solito non è necessario alcun trattamento. Un diario giornaliero per almeno una settimana delle abitudini alimentari e delle evacuazioni può essere utile per dimostrare che non ci sono associazioni tra particolari alimenti ed evacuazioni.

Una consulenza psicologica per la gestione dell'ansia dei genitori, la riduzione dello stress ed un percorso di formazione e sostegno ai genitori nella gestione coerente ed efficace del comportamento del bambino è stata dimostrata essere utile nella gestione della diarrea funzionale dell'infanzia in un unico studio.¹²⁴

Utile tenere un diario alimentare che oltre a evidenziare errori dietetici può essere utile per segnalare l'assenza di correlazioni tra alcuni alimenti e la diarrea.

Ruolo dei probiotici nella diarrea cronica.

I probiotici sono definiti come *"organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite"*. Dubbio il loro ruolo nel trattamento della diarrea cronica funzionale. Essi sono ampiamente utilizzati a causa della loro accettazione diffusa e generale mancanza di effetti avversi. Recenti studi hanno dimostrato l'efficacia dei probiotici nella diarrea acuta. Essi sono in grado di modificare la microflora intestinale e agire contro i patogeni intestinali riducendo la durata della diarrea, la

frequenza delle evacuazioni e i giorni di degenza in ospedale.

Una Cochrane del 2013¹²⁵ ha valutato l'utilizzo dei probiotici nel trattamento della diarrea persistente nei bambini. Due dei 4 studi inclusi hanno dimostrato che i probiotici riducono la durata della diarrea e la frequenza del numero di evacuazioni a partire dal quinto giorno, uno studio ha affermato che i probiotici riducono i giorni di degenza in ospedale. Tre studi non hanno evidenziato eventi avversi derivanti dall'uso dei probiotici. In conclusione, sebbene l'uso dei probiotici nella diarrea persistente sembri promettente, attualmente non ci sono prove sufficienti per raccomandarne il loro utilizzo.

Nota metodologica

Per la strategia di ricerca si rimanda alla relativa sezione. La valutazione delle evidenze scientifiche è riportata in appendice. Sono state consultate le Linee Guida (LG) evidence-based di seguito riportate:

Disordini Funzionali Gastrointestinali in età prescolare

1. ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) and NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) 2013. Volume 57 Suppl1:S36-38⁸⁰
2. The Functional Gastrointestinal Disorder and the Rome III Process. Gastroenterology 2006;130:1377-1390¹⁹

Allergie Alimentari

1. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) 2010. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:1-125¹⁰⁰
2. NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) 2010¹⁰¹
3. EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) 2014⁴⁹

Sono stati inoltre analizzati, tenendo conto della qualità metodologica, i risultati delle metanalisi e degli studi primari non inclusi nelle revisioni sistematiche perchè successivi alla data di chiusura della ricerca bibliografica.

Quesito 1. Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?

La diarrea funzionale è quotidiana e prescinde dalla tipologia di alimento assunto a differenza di quello che avviene nell'allergia alimentare¹¹⁷. Uno studio caso controllo, ha ipotizzato che l'APLV possa essere un fattore di rischio per la comparsa di DF ma tale affermazione non è stata confermata da altre osservazioni.¹²⁶

Nel Documento del Roma III Foundation Working Group 2006 è riportato che le Allergie Alimentari possono entrare in diagnosi differenziale con la diarrea funzionale; nelle LG DRACMA ed EAACI la diarrea è uno dei sintomi delle allergie cellulo-mediate ma non è riportata come manifestazione isolata. Può essere l'unico sintomo della proctocolite, che però esordisce nei primi mesi di vita, già in età neonatale, e si presenta usualmente con feci mucoematiche.

La recente revisione di Boettcher 2013¹²⁷ ribadisce che attualmente le evidenze disponibili su un rapporto tra glutine e PLV e FGID diversi dall'IBD, come la diarrea, sono molto limitate.

Quesito 2. Qual è il ruolo della terapia dietetica?

È importante evitare restrizioni dietetiche che possono comportare intake calorici inadeguati. Un diario alimentare può essere utile proprio per dimostrare la mancanza di correlazione con particolari alimenti.¹⁹

Solo nel sospetto di un'allergia non IgE-mediata, predisporre una dieta di eliminazione diagnostica in base alla storia clinica (2-4 settimane), seguita dalla riesposizione all'alimento.⁴⁹ Anche la recente Consensus 2013 raccomanda di correggere gli errori dietetici che spesso sottendono al disordine (iperalimentazione, eccessiva assunzione di zuccheri, spesso succhi di frutta e sorbitolo, ed inadeguata assunzione di grassi) e di aumentare l'assunzione di fibre e di grassi.¹²⁸

Quesito 3. Sono utili le formule parzialmente o quelle estesamente idrolisate e basso contenuto/senza lattosio, con maltodestrine?

Non esiste letteratura che possa supportare tale affermazione e, pertanto, non esiste raccomandazione in tal senso.

Quesito 4. Qual è il ruolo della terapia farmacologica?

Il Documento del Roma III Foundation Working Group 2006¹⁹ riporta che non è necessaria alcuna terapia farmacologica.

Quesito 5. Qual è il ruolo di prebiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi)?

Anche la somministrazione di supplementi non è necessaria.

È stata pubblicata una Cochrane sull'utilizzo dei probiotici nella diarrea persistente ma nessuno dei 4 studi inclusi può essere riferito ai pazienti che per definizione sono affetti da diarrea funzionale.¹²⁵

Quesito 6. Ci può essere un rapporto tra Diarrea Funzionale e gastroenterite?

Non esiste letteratura che possa ipotizzare o spiegare questo rapporto causale. Di norma la gastroenterite è un evento autolimitante mentre la DF tende a durare prolungatamente. Non ci sono osservazioni che correlino, da un punto di vista temporale, la guarigione di una gastroenterite con l'esordio di un DF.

La gastroenterite acuta infettiva costituisce un fattore di rischio per la diarrea funzionale, ma per DFGI associati a dolore addominale (88% dei casi) o dispepsia.¹²⁹

L'infestazione da *Giardia L.* aumenta, negli adulti, il rischio di alcuni DFGI, in particolare IBS. Un piccolo numero di pazienti (6/68) ha manifestato disordini isolati tra i quali la diarrea funzionale.¹³⁰

Quesito 7. Qual è la possibile evoluzione della malattia?

Sia il documento del Roma III Foundation Working Group 2006¹⁹ che una recente Consensus 2013¹²⁸ riportano che il disordine regredisce in età scolare.

DISCHEZIA DELL'INFANZIA

La dischezia costituisce un disturbo gastrointestinale funzionale tipico del lattante, caratterizzato da episodi di pianto e urla, di durata uguale o superiore a 10 minuti, antecedenti al passaggio del cilindro fecale. La dischezia tende alla risoluzione spontanea nella totalità dei casi e non richiede alcun trattamento farmacologico.

Definizione

La *dischezia* è una condizione clinica che si manifesta in lattanti altrimenti sani ed è caratterizzata da episodi di pianto e urla, di durata uguale o superiore a 10 minuti, antecedenti al passaggio del cilindro fecale. Durante tali episodi il piccolo può presentare arrossamento o cianosi in volto a causa del grande sforzo che sta compiendo per evacuare. Le evacuazioni sono in genere giornaliere (una o più scariche al giorno) e caratterizzate da feci morbide, talvolta semiliquide.

È tipica dei primi sei mesi di vita, insorge solitamente nel primo mese di vita e si risolve spontaneamente dopo poche settimane con la crescita.¹³¹

Due aspetti distinguono la dischezia dalla stipsi funzionale: l'età di insorgenza (in media 103 ± 58 giorni nel primo caso e 213 ± 98 giorni di vita nel secondo caso) e l'alvo, caratterizzato da scariche giornaliere con emissione di feci morbide nel primo caso e da ≤ 2 scariche settimanali con emissione di feci dure nel secondo caso.¹³²

La dischezia, inoltre, è caratterizzata da episodi di pianto e urla che si verificano unicamente pochi minuti prima della scarica e si risolvono con quest'ultima, differenziando tale condizione dalle coliche addominali.⁸⁰

In uno studio italiano, multicentrico, prospettico compiuto su 9660 lattanti (0-1 anno di vita) è emerso che il 2% dei soggetti presenta almeno un disturbo gastrointestinale funzionale, definito

secondo i Criteri Roma III. Tra i soggetti affetti, inoltre, è emerso che il 34,1% presenta un disordine della defecazione, rappresentato nel 2% dei casi da dischezia.¹³³ Prevalenza simile (2,4%) è stata riscontrata anche nello studio americano, multicentrico, prospettico, compiuto su 320 madri di bambini di età compresa tra 0 e 3 anni mediante apposito questionario per indagare la sintomatologia presentata dai figli.¹³⁴

Fisiopatologia

I dati attualmente disponibili in merito alla fisiopatologia e alla storia naturale della dischezia sono limitati. L'ipotesi più accreditata identifica come meccanismo fisiopatologico di tale condizione una mancata coordinazione tra l'aumento della pressione intraddominale che si verifica durante l'evacuazione e il rilassamento del pavimento pelvico.¹³¹ L'accumulo, la continenza e l'espulsione del contenuto dell'ampolla rettale si realizzano attraverso complesse relazioni tra la muscolatura anale e quella del pavimento pelvico controllate dal Sistema Nervoso Centrale ed Autonomo. Le influenze corticali sulla defecazione sono esercitate dai neuroni motori che determinano contrazione volontaria dello sfintere esterno, dell'elevatore dell'ano e dei muscoli del torchio addominale. Le vie autonome di trasmissione del segnale originano dall'ipotalamo e raggiungono, attraverso il midollo spinale, il terzo distale del colon e le strutture ano-rettali. La contrazione del retto, il rilascio dello sfintere interno dell'ano e di conseguenza l'atto della defecazione sono determinati principalmente dal centro nervoso parasimpatico a livello sacrale. La defecazione inizia con la contrazione della muscolatura colica provocata dai riflessi gastro-colico e gastro-ileale dopo i pasti. Queste contrazioni sospingono le feci dal sigma nel retto

normalmente collabito e stimolano le terminazioni rettali nell'urgenza defecatoria. Quando le feci raggiungono il canale anale la muscolatura rettale si contrae; simultaneamente lo sfintere esterno dell'ano si rilassa e i muscoli del torchio addominale si contraggono. I centri autonomi sacrali, infine, attivano la muscolatura rettale, longitudinale e circolare (sfintere interno), in maniera coordinata per favorire il passaggio delle feci attraverso l'ano.¹³⁵

Nel lattante con dischezia la contrazione simultanea dei muscoli della parete addominale e dei muscoli glutei non consente un'efficace transito e fuoriuscita delle feci, rendendo difficoltosa la evacuazione. A poco a poco lattante impara a defecare, acquisendo il controllo della muscolatura sfinteriale e addominale, con risoluzione del quadro.¹²⁸

Kramer et al (2015), in uno studio prospettico di popolazione compiuto su 1292 lattanti hanno ipotizzato un possibile ruolo dell'alimentazione nello sviluppo della dischezia. Gli autori, in particolare, riportano una differenza statisticamente significativa tra i lattanti con dischezia ed i lattanti sani a 1 e a 3 mesi di vita in termini di allattamento al seno esclusivo, più diffuso nei secondi.¹³⁶

Criteri diagnostici

La diagnosi è puramente clinica e basata sui Criteri di Roma III (cfr Tabella 1).¹³¹

Tabella 1. Criteri Roma III

Riscontro di entrambe le seguenti condizioni in un lattante di età < 6 mesi:

1. episodi di pianto e urla, di durata ≥ 10 minuti e antecedenti all'evacuazione
2. assenza di altri problemi di salute

Nel corso della raccolta anamnestica il pediatra deve indagare le abitudini alimentari del paziente e

rilevare eventuali variazioni dell'appetito; centrale è il ruolo dell'esame obiettivo, che deve essere accurato e comprendere sempre l'esplorazione rettale per escludere la presenza di anomalie anatomiche in questa sede. Importante infine rilevare i parametri antropometrici e confrontarli con le rilevazioni precedenti utilizzando apposite curve percentili.¹³²

Terapia

La dischezia si risolve spontaneamente in tutti i lattanti dopo poche settimane dall'insorgenza, con la crescita del bambino.

Tale condizione deve essere trattata con rassicurazione ed empatia. È importante accogliere le preoccupazioni dei genitori, rassicurarli sulla benignità della dischezia e illustrare loro che rappresenta un disordine funzionale transitorio che correla con la crescita del bambino e si risolve una volta avvenuta l'acquisizione del controllo dei meccanismi della defecazione. In tale ottica l'*International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorder* ha formulato un documento informativo, indirizzato ai genitori, disponibile online (<http://www.iffgd.org/store/viewproduct/823>).¹³²

L'impiego di lassativi e la stimolazione rettale devono essere evitati; questi provvedimenti, infatti, si sono dimostrati non solo inutili, ma anche dannosi, potendo condizionare il riflesso fecale del piccolo, che attenderà una stimolazione prima di avviare la spinta evacuativa.¹³⁷

Nota metodologica

Per la strategia di ricerca si rimanda alla relativa sezione. La valutazione delle evidenze scientifiche è riportata in appendice. Sono state consultate le Linee Guida (LG) evidence-based di seguito riportate:

Disordini Funzionali Gastrointestinali in età prescolare

1. ESPGHAN (European Society for Pe-

diatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) and NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) JPGN _ Volume 57, Supplement 1, December 2013⁸⁰

2. The Functional Gastrointestinal Disorder and the Rome III Process.¹⁹

Allergie Alimentari

3. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) 2010.¹⁰⁰

Il documento di Consensus ESPGHAN-NASPGHAN contiene l'unica revisione, non sistematica, pubblicata su questo disordine.⁸⁰

Precedenti raccomandazioni

Nelle **Linee Guida DRACMA del 2010** la condizione di dischezia del lattante non viene menzionata

Quesito 1. Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?

La dischezia rappresenta un disordine funzionale transitorio, alla cui eziopatogenesi non concorrerebbero l'allergia ad alimenti, in particolare alle proteine del latte vaccino, né l'intolleranza agli zuccheri (lattosio e fruttosio).^{80,137}

In conclusione, non sono disponibili evidenze scientifiche che suffraghino l'ipotesi di una relazione tra allergie alimentari e dischezia.

Quesito 2. Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre nutrice?

Nella revisione di Shamir le restrizioni dietetiche alla madre che allatta non sono incluse nelle raccomandazioni per la gestione terapeutica della dischezia.⁸⁰

Non sono disponibili evidenze scientifiche a favore delle restrizioni dietetiche alla madre nutrice.

Quesito 3. Qual è il ruolo della terapia dietetica?

Il trattamento raccomandato per la dischezia non prevede modificazioni dell'alimentazione del lattante.⁸⁰

In conclusione, non vi sono evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia di interventi dietetici nel trattamento della dischezia. L'allattamento al seno esclusivo sembrerebbe ridurre il rischio di sviluppare tale condizione.

Quesito 4. Qual è il ruolo della terapia farmacologica?

Sono state incluse una revisione non sistematica (Shamir 2013) e il documento di definizione Criteri Roma III.¹³⁸

Il documento di definizione dei Criteri di Roma III afferma che i lassativi non sono necessari nel trattamento della dischezia.¹³⁸

La terapia della dischezia deve essere basata sulla rassicurazione e sull'educazione del genitore: nessun trattamento farmacologico è indicato.⁸⁰

In conclusione, la dischezia è un disturbo funzionale correlato alla crescita del lattante. Tale condizione si risolve spontaneamente nella totalità dei casi con la maturazione del processo di defecazione. Nessun trattamento farmacologico è consigliato.

Quesito 5. Qual è il ruolo di prebiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi)?

Non viene riportato l'uso di supplementi nel trattamento della dischezia.⁸⁰

In conclusione, allo stato attuale non vi è evidenza scientifica dell'efficacia di supplementi nella dieta del lattante con dischezia.

Quesito 6. È utile la stimolazione rettale?

È frequente l'utilizzo di stimolazione rettale mediante supposta o termometro da parte del genitore; tale manovra porta solitamente all'emissione del cilindro fecale e conseguentemente alla risoluzione della sintomatologia. Il successo ottenu-

to spinge il caregiver a reiterare la manovra ogniqualvolta il lattante presenti episodi di pianto e urla. La stimolazione rettale, tuttavia, dovrebbe essere evitata, non solo perché inutile nel trattamento ma anche perché dannosa. Essa infatti determina un'esperienza sensoriale non naturale, abituando il bambino ad attendere la stimolazione prima di evacuare.¹³⁸

Se ripetuta nel tempo, pertanto, rallenta l'apprendimento dei normali meccanismi di stimolazione.

In conclusione, la stimolazione

rettale dovrebbe essere evitata in quanto rallenta l'apprendimento del processo di defecazione, fondamentale per la risoluzione del quadro di dischezia.

Quesito 7. Qual è l'evoluzione della malattia?

La dischezia rappresenta un disordine funzionale transitorio che si manifesta nei primi mesi di vita e si risolve spontaneamente dopo poche settimane.¹²⁸

Il lattante, infatti, con il tempo impara a coordinare il rilassamento della

regione anale con la contrazione dei muscoli addominali.¹³⁸

La dischezia non rappresenta un fattore di rischio per sviluppo di stipsi funzionale nelle epoche successive dalla vita.¹³⁶

In conclusione, la dischezia è un disturbo funzionale transitorio che si risolve in modo spontaneo con la crescita del lattante e la maturazione dei meccanismi della defecazione. La dischezia è causa di grande preoccupazione dei genitori, che dovranno essere pertanto adeguatamente rassicurati.

STIPSI FUNZIONALE

Gli autori del documento di Consensus ESPGHAN e NASPGHAN del 2014,¹³⁹ concludono che *la stipsi è un problema comune in età pediatrica, spesso associata a evacuazioni infrequenti e/o dolorose, incontinenza fecale e dolore addominale. In oltre il 90% dei casi la stipsi è di tipo funzionale e solo in una frazione di pazienti è secondaria a patologie organiche note. La diagnosi di tale condizione è prima di tutto clinica: in assenza di sintomi o segni di allarme non è necessario sottoporre il paziente ad ulteriori accertamenti di laboratorio e/o strumentali. Quando presente senza altri sintomi e/o segni di allarme, deve essere trattata con empatia e rassicurazione. Se è presente ingombro fecale, il primo passo nel trattamento della stipsi funzionale è rimuoverlo, prima di iniziare una terapia di mantenimento. Il disimpatto fecale può essere realizzato con farmaci orali o rettali. Una volta rimosso l'impatto, è fondamentale iniziare la terapia di mantenimento, basata su modifiche dietetiche e comportamentali e sull'utilizzo di farmaci. Circa l'80% dei bambini adeguatamente e precocemente trattati guariscono; il fattore prognostico più importante è l'inizio precoce della terapia.*

Definizione

La stipsi funzionale è un problema comune nell'infanzia, con una prevalenza stimata a livello mondiale del 3%. In un ampio studio prospettico italiano sulla frequenza evacuativa nei bambini, condotto su 2680 pazienti, è stata riportata una prevalenza della stipsi del 5.2% e del 2.2% per i bambini con età inferiore e superiore ai due anni, rispettivamente.¹⁴⁰ Dal 17% al 40% dei casi esordisce nel primo anno di vita. È spesso associata a evacuazioni infrequenti e/o dolorose, incontinenza fecale e dolore addominale. La definizione più ampiamente accettata è quella dei Criteri di Roma III.

Fisiopatologia

La fisiopatologia della stipsi in età pe-

diatrica è multifattoriale e tuttora non completamente nota. In più del 90% dei bambini tale condizione non ha causa organica nota e la diagnosi è quella di stipsi funzionale. Esiste tuttavia una percentuale non trascurabile di pazienti nei quali la stipsi è secondaria ad una patologia organica¹⁴¹ (cfr Tabella 1).

Per quanto concerne la **stipsi funzionale** nei primi due anni di vita, si distinguono due periodi in cui il suo esordio è più frequente. Il primo periodo corrisponde al passaggio dall'allattamento al seno a quello con latte in formula, o allo svezzamento, il secondo all'acquisizione del controllo delle feci, quando il bambino deve imparare a trattenere lo stimolo finché non avrà disponibilità del bagno.¹⁴² Nei bambini di età superiore a 4 anni la stipsi si manifesta quando il bambino inizia a frequentare la scuola, quando l'uso del bagno è possibile solo in determinati momenti. Molti genitori raccontano una storia di emissione di feci enormi, ostruzione del water, postura di ritenzione, dolore addominale, irritabilità, dolore anale o rettale, mancanza di appetito, comportamenti insoliti, quali indifferenza verso episodi di incontinenza fecale (nascondono gli indumenti sporchi) o mancata consapevolezza di un episodio di incontinenza.¹³⁹ Borowitz et al hanno riportato che una

defecazione particolarmente dolorosa sia la causa più comune di stipsi.¹⁴³

Se durante l'evacuazione vi è dolore, i bambini tendono a trattenere le feci e la mucosa rettale assorbe acqua dalla massa fecale con aumento della massa e della consistenza delle feci. Il passaggio di feci dure è doloroso e talvolta provoca fissurazioni anali che aggravano ulteriormente il dolore. Questo processo conduce a un circolo vizioso di ritenzione fecale in cui il retto si dilata progressivamente con conseguente incontinenza, perdita della sensazione rettale e, in ultimo, perdita dell'urgenza evacuativa. Nel tentativo di trattenere le feci il bambino reagisce allo stimolo adottando una postura ritentiva: contrae lo sfintere anale e i muscoli glutei, si solleva sulle punte dei piedi, irrigidendo i glutei e le gambe, si contorce, si agita, talvolta assume strane posizioni, spesso nascondendosi.

Tali atteggiamenti sono misconosciuti dai genitori che, anzi, credono che questi comportamenti siano dovuti allo sforzo evacuativo del piccolo.¹⁴³⁻¹⁴⁵

Criteri diagnostici

I Criteri Roma III distinguono due gruppi di pazienti in base all'età.

Per i bambini di età inferiore a 4 anni devono essere soddisfatti almeno due dei seguenti criteri, per almeno 1 mese:

Tabella 1. Modificata da Nat. Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8:502-511

Cause di stipsi in età pediatrica	
Patologie gastrointestinali <ul style="list-style-type: none"> • Malattia di Hirschsprung • Malformazioni ano-rettali • Displasia neuronale intestinale 	Farmaci <ul style="list-style-type: none"> • Oppioidi • Anticolinergici • Antidepressivi
Patologie del Sistema Nervoso <ul style="list-style-type: none"> • Anomalie del midollo spinale • Traumi midollari • Neurofibromatosi • Encefalopatia statica • Sindrome del midollo ancorato 	Altre cause <ul style="list-style-type: none"> • Anoressia nervosa • Abusi sessuali • Sclerodermia • Fibrosi cistica • Allergia alimentare
	Disordini endocrino-metabolici <ul style="list-style-type: none"> • Ipotiroidismo • Diabete mellito • Ipercalcemia • Ipocalcemia • Intossicazione da vitamina D

1. ≤ 2 evacuazioni a settimana
2. ≥ 1 episodio/settimana di incontinenza fecale dopo aver acquisito il controllo dell'alvo
3. storia di eccessiva ritenzione di feci
4. storia di evacuazioni dolorose o feci dure
5. riscontro di una grande massa fecale nel retto
6. storia di emissione di feci di grandi dimensioni tali da poter ostruire il water

Altri sintomi includono irritabilità, scarso appetito, e/o sazietà precoce, che tendono a sparire immediatamente dopo il passaggio di grosse feci¹³⁹.

Per i bambini di età superiore a 4 anni devono essere soddisfatti almeno 2 criteri, presenti almeno una volta a settimana per 2 mesi, con criteri insufficienti per una diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile.

1. Due o meno evacuazioni a settimana;
2. Almeno 1 episodio/settimana di incontinenza fecale dopo aver acquisito il controllo dell'alvo;
3. Storia di eccessivo atteggiamento di ritenzione di feci o di opposizione volontaria ad evacuare;
4. Storia di defecazioni dolorose o di feci dure;
5. Riscontro di una grande massa fecale nel retto;
6. Storia di emissioni di feci di grandi dimensioni tali da poter ostruire il water.

Segni e sintomi d'allarme

Scopo dell'anamnesi e dell'esame obiettivo è quello di individuare segni e sintomi di allarme che possano indirizzare verso una forma organica.

Le informazioni anamnestiche da ricercare includono:

1. l'età di esordio dei sintomi;
2. il successo o il fallimento del toilet training;
3. la frequenza e la consistenza delle feci, valutabile secondo le scale di Bristol,¹⁴⁶ di Amsterdam,¹⁴⁷ o di Lane;¹⁴⁸

4. il dolore o il sanguinamento al passaggio delle feci;
5. la presenza di dolore addominale, incontinenza fecale (se è presente e se è anche notturna), comportamenti, storia alimentare, cambiamenti d'appetito, nausea e/o vomito, perdita peso.

L'età d'esordio è una delle informazioni più importanti da ottenere. Un esordio precoce prima di 1 mese di vita solleva il sospetto di una condizione organica come la Malattia di Hirschsprung; particolarmente rilevante nel sospetto di tale condizione è la ritardata emissione di meconio.¹⁴⁹

Altre informazioni riguardano trattamenti precedenti o in corso, (incluso l'uso di lassativi, clisteri, supposte, trattamenti fitoterapici, trattamenti comportamentali, altro) e il tipo di dieta.

Dovrebbe essere indagata la storia familiare, ricercando in particolare malattie gastrointestinali e alterazioni a carico di tiroide, paratiroidi e reni, malattie sistemiche come la fibrosi cistica.

L'esame obiettivo dovrebbe focalizzarsi su parametri auxologici, su un attento esame dell'addome (tono muscolare, distensione, presenza di massa fecale), ispezione della regione perianale (posizione dell'ano, presenza di feci intorno all'ano o negli indumenti intimi, eritema, skin tags, fissurazioni anali), e lomboscrale (fossette, ciuffo di peli, deviazione della fessura glutea, agenasia sacrale, glutei piatti).

L'esplorazione digito-rettale valuta la presenza di stenosi anali, o masse fecali. L'evacuazione esplosiva di feci dopo retrazione del dito esploratore è suggestivo di Malattia di Hirschsprung. Il riflesso anale e cremasterico e l'esame neuromuscolare degli arti inferiori, comprendente tono, forza, riflessi tendinei profondi, dovrebbero sempre essere accertati. La paura estrema durante l'ispezione anale, la presenza di fissurazioni o di ematomi, dovrebbe sollevare il sospetto di abusi sessuali.

Esami diagnostici e criteri di invio a consulenza specialistica

La diagnosi di stipsi cronica funzionale è essenzialmente clinica. In presenza di fattori di rischio per patologia organica o in caso di fallimento della terapia, prima che il bambino venga indirizzato ad un gastroenterologo pediatra, è utile valutare con indagini sierologiche la funzionalità tiroidea, alterazioni elettrolitiche, escludere la celiachia e un'eventuale tossicità da piombo. In assenza di alterazioni ematochimiche sarà opportuno indirizzare il bambino a un gastroenterologo pediatra per proseguire, eventualmente, con indagini strumentali.¹⁵⁰

Lo studio radiografico dell'addome di solito non è indicato nella stipsi funzionale non complicata e non va eseguita per stabilire la presenza di ingombro fecale se l'esame rettale dimostra l'abbondante ristagno di feci. Uno studio retrospettivo¹⁵¹ ha infatti mostrato che la sensibilità ed il valore predittivo per ritenzione fecale, della presenza di feci all'esplorazione rettale in bambini con incontinenza fecale, è superiore all'80%. Tuttavia una radiografia dell'addome può essere utile in bambini obesi, in cui è difficile riconoscere masse addominali, nei bambini che rifiutano l'esplorazione rettale, o in presenza di fattori psicologici (storia di abuso sessuale) che rendono l'esame molto traumatico.

Alcuni pazienti hanno una storia di ridotta frequenza evacuativa, in assenza di segni obiettivi di stipsi, oppure la storia ottenuta dai genitori è poco accurata. In questi casi può essere utile lo studio del tempo di transito, perché costituisce uno strumento obiettivo per la valutazione della frequenza evacuativa.¹⁵²

Studi retrospettivi mostrano che la biopsia rettale è il gold standard per la diagnosi di malattia di Hirschsprung. La manometria anorettale, invece, è indicata come test di screening in bambini più grandi che presentano stipsi e altri segni suggestivi di malattia di Hirschsprung (ampolla rettale vuota, non risposta alla terapia standard, esordio precoce).¹³⁹

Essa valuta la risposta dello sfintere anale interno al gonfiaggio di un palloncino. Quando il palloncino viene gonfiato si ha normalmente un rilassamento dello sfintere anale interno (riflesso inibitorio anale);¹⁵³ nella malattia di Hirschsprung tale riflesso è assente. In questo caso una biopsia rettale è necessaria per confermare il sospetto: l'esame bioptico, eseguito a 3 cm dal margine anale, consente di dimostrare l'assenza dei plessi nervosi intrinseci e l'ipertrofia/iperplasia delle fibre estrinseche colinergiche.¹⁵⁴ Il clisma opaco non è invece utile come test di screening:¹⁵⁵ quando le feci sono presenti a livello del retto, non offre informazioni più utili di quanto dia un esame radiografico dell'addome. Risulta invece utile dopo aver posto diagnosi di malattia di Hirschsprung, per identificare la zona di transizione e per definire l'estensione del segmento agangiare prima dell'intervento chirurgico. Per i bambini che restano stitici nonostante l'adesione alla terapia, altri test diagnostici sono indicati. La risonanza magnetica della spina lombosacrale può mostrare problemi intraspinali, come il midollo ancorato, tumori, agenesia sacrale.¹⁵⁶ La manometria colonica, fornendo evidenze obiettive della funzione del colon, può escludere la presenza di una neuropatia o miopatia.¹⁵⁷ Il clisma opaco può essere utile per individuare anomalie anatomiche o anomalie della zona di transizione. La biopsia rettale a tutto spessore è utile per evidenziare displasia neuronale intestinale o anomalie del plesso mienterico.

Terapia

Il primo approccio nel trattamento della stipsi è l'educazione della famiglia e la demistificazione della stipsi. Dopo aver fornito un'accurata spiegazione dell'anatomia e della fisiologia della defecazione, è necessario spiegare ai genitori che l'incontinenza fecale è involontaria e non controllabile da parte del piccolo e non costituisce un disturbo comportamentale. Dopo tale processo di demisti-

ficazione, è importante sottolineare che non esiste una soluzione rapida: alcuni bambini rispondono entro settimane, altri richiedono mesi o addirittura anni di trattamento. Per questo è fondamentale stabilire un'alleanza tra medico e famiglia: senza la compliance della famiglia e del bambino, un trattamento a lungo termine non avrà successo.¹⁵⁸

Se è presente ingombro fecale, il primo passo nel trattamento della stipsi funzionale è rimuoverlo, prima di iniziare una terapia di mantenimento. Il disimpatto fecale può essere realizzato con farmaci orali o rettali. Diversi studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del polietilenglicole (PEG) per il disimpatto.^{159,160}

Bekkali et al hanno mostrato che alte dosi di PEG (1-1.5 gr/kg/die) per 6 giorni hanno la stessa efficacia dei clisteri. Tali studi mostrano inoltre che il PEG, con o senza elettroliti, è sicuro e gli effetti collaterali, quali diarrea e dolore addominali sono legati al suo meccanismo d'azione.¹⁶¹ Sebbene alte dosi di PEG date per os siano associate con una più alta frequenza di incontinenza fecale durante il trattamento, la terapia orale è da preferirsi perché meno invasiva.¹³⁹

Una volta rimosso l'impatto, è fondamentale iniziare la terapia di mantenimento, onde evitare il reimpatto. Questa consiste in modifiche dietetiche, modifiche comportamentali e terapia farmacologica. Le prime consistono in una normale assunzione di fluidi e fibre. Una semplice misura per regolarizzare l'evacuazione è l'educazione alla toilet. Il bambino viene invitato a defecare tre volte al giorno per 5 minuti dopo ogni pasto. Il bambino deve sforzarsi tenendo i piedi ben posizionati a terra. Ciò è importante per appiattire l'angolo ano-rettale, facilitando l'espulsione fecale. Un totale del 15% di 54 bambini con stipsi riferiti ad un centro di terzo livello è stato trattato con successo dall'insieme di consigli, educazione comportamentale ed educazione alla toilet.¹⁶²

Un approccio descritto da van Dijk et al include diversi step. La psicoeducazione

è usata come primo step per cambiare atteggiamento dei genitori e dei bambini nei confronti della stipsi e ridurre l'ansia legata alla defecazione. Nel secondo step vengono insegnate al bambino delle tecniche di ponamento. Queste consistono nel rilassare gambe e piedi, respirare profondamente, trattenere il respiro e spingere in basso mentre si tiene il fiato. Infine, l'ultimo step prevede la messa in atto di un sistema di ricompensa a premi da parte dei genitori.¹⁶³

Tuttavia, le evidenze non supportano l'uso della terapia comportamentale nel trattamento della stipsi.¹³⁹ Uno studio randomizzato¹⁶⁴ ha recentemente confrontato la terapia comportamentale unita all'uso dei lassativi, rispetto alla terapia convenzionale, senza evidenza di differenze significative.

La terapia farmacologica comprende i lassativi osmotici e stimolanti.

Il lattulosio è un carboidrato non assorbibile, osmoticamente attivo che richiama acqua nel lume intestinale, rendendo le feci più morbide e facilitando il loro passaggio senza dolore. Due studi randomizzati hanno confrontato il lattulosio al lattitolo, mostrando che sono ugualmente efficaci.^{141,165,166}

Il polietilenglicole (PEG) è un composto non assorbibile e non digeribile dai batteri intestinali. Il suo meccanismo d'azione consiste nell'incrementare il carico osmotico nel colon, richiamando acqua e rendendo le feci più morbide.¹⁶⁷ Candy et al hanno dimostrato che il PEG con elettroliti è più efficace del lattulosio, in bambini con stipsi ostinata.¹⁶⁸

Il latte di magnesio agisce aumentando l'osmolalità del lume intestinale. L'olio minerale è convertito in acidi grassi idrossilati che inducono accumulo di fluidi ed elettroliti. La senna ha effetto sulla motilità intestinale e sul trasporto i fluidi e di elettroliti ed è indicata per il trattamento a breve termine.

Le evidenze mostrano che il PEG è più efficace del lattulosio, latte di magnesio, olio minerale. Molti studi hanno valutato l'effetto del lattulosio, rispetto al latte di

magnesia e olio minerale. Il lattuloso è risultato il più sicuro a tutte le età e per questo è raccomandato nei casi in cui il PEG non sia disponibile.¹³⁹

Nota metodologica

Per la strategia di ricerca si rimanda alla relativa sezione. La valutazione delle evidenze scientifiche è riportata in appendice. La popolazione oggetto degli interventi sono bambini affetti da stipsi funzionale, secondo la definizione dei criteri di Roma III.

I possibili esiti presi in considerazione negli studi e nelle Revisioni Sistematiche (RS) sono stati i seguenti:

1. frequenza delle evacuazioni
2. consistenza delle feci
3. ingombro fecale
4. incontinenza fecale
5. dolore addominale
6. episodi di pianto inconsolabile

Sono stati consultati il documento di Consensus e le Linee Guida (LG) *evidence-based* di seguito riportati:

Disordini Funzionali Gastrointestinali in età prescolare

1. NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) 2006. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:1-13¹³¹
2. ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) and NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) 2014. *JPGN* 2014;58: 258-274¹³⁹
3. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2010 e UPDATE 2012¹⁶⁹

Allergie Alimentari

1. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) 2010. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1-125¹⁰⁰

Sono stati inoltre analizzati, tenendo

conto della qualità metodologica, i risultati delle metanalisi e degli studi primari non inclusi nelle revisioni sistematiche perché successivi alla data di chiusura della ricerca bibliografica.

Quesito 1. Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?

La possibile relazione tra stipsi ed allergie alimentari, in particolare AVLP, è riportata dal **documento di Consensus ESPGHAN e NASPGHAN del 2014**¹³⁹ **sulla base di** alcuni studi¹⁷⁰⁻¹⁷³ gravati però da bassa qualità metodologica e bias di selezione: sono stati infatti condotti in centri di allergologia pediatrica, con possibile sovrastima della prevalenza di APLV, e non hanno utilizzato il test di provocazione orale in doppio cieco per la diagnosi. Un solo studio non conferma tale associazione.¹⁷⁴ Alcune LG sull'APLV¹⁰⁰ inseriscono la stipsi tra le manifestazioni allergiche non IgE-mediate, ma non viene neanche citata nelle LG NIAID 2010 né in quelle più recenti EA-ACI 2014.

Nell'analisi delle evidenze relative a questo quesito sono state incluse solo due revisioni non sistematiche^{57,175} che confermano l'AA come possibile causa di stipsi, anche se con percentuale variabile in base agli studi selezionati.

In conclusione, ad oggi non ci sono dati conclusivi sulla relazione tra stipsi ed APLV, che scaturisce essenzialmente da qualche studio sull'efficacia della dieta priva di proteine allergizzanti. Spesso però l'allergia è ipotizzata solo sulla base dell'anamnesi positiva per atopia o della concomitante presenza di sintomi atopici, senza essere confermata da un corretto iter diagnostico. Il sospetto di AA è quindi giustificato solo in casi selezionati.

Quesito 2. Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre nutrice?

Nel **documento di Consensus ESPGHAN e NASPGHAN del 2014** gli autori affermano che un trial di 2-4 settimane con una dieta priva di PLV "po-

trebbe essere indicato" nei bambini con stipsi intrattabile (raccomandazione 12). Nell'allattato al seno la dieta priva implica l'esclusione delle PLV dalla dieta della madre nutrice.

Non sono indicate altre restrizioni dietetiche nella madre nutrice.

Le **Linee Guida DRACMA del 2010** affermano che la stipsi funzionale del lattante, come possibile manifestazione di AVLP non IgE mediata, risponde ad una dieta priva di latte e derivati e tipicamente si risolve entro i primi due anni di vita (sezione 6).

Per quanto riguarda le evidenze scientifiche, nessuna revisione né studio inclusi risponde al quesito.

In conclusione gli studi attualmente disponibili non suggeriscono variazioni dietetiche della madre nutrice.

Quesito 3. Sono utili le formule parzialmente o estesamente idrolisate e le formule "anti-stipsi" (AS)?

La stipsi è più comune nei lattanti alimentati con formule, i quali presentano una maggiore tendenza a produrre feci dure rispetto agli allattati al seno. Uno dei fattori scatenanti la stipsi è proprio il passaggio dal latte materno al latte in formula. È ben noto che i bambini alimentati con formule standard sono più inclini a produrre feci dure a causa della differente composizione.

Nel capitolo relativo al trattamento non farmacologico, il **documento di Consensus ESPGHAN e NASPGHAN del 2014** non fa alcun riferimento alle formule parzialmente o estesamente idrolisate. Nel capitolo sulla diagnosi, tuttavia, è menzionata la possibilità di proporre un trial di 2-4 settimane di dieta priva di PVL nei casi di stipsi intrattabile (raccomandazione 12).

Per rispondere a tale quesito sono state prese in esame due revisioni non sistematiche.^{57,175}

C'è molta confusione sul ruolo delle formule idrolisate, nel management dei disturbi funzionali gastrointesti-

nali. In molti Paesi le formule idrolizzate vengono messe in commercio e pubblicizzate come formule aventi effetti benefici sui comuni sintomi gastrointestinali, inclusa la stipsi.

In generale, è noto che i bambini alimentati con latti formulati sono più suscettibili alla stipsi rispetto ai bambini allattati al seno, a causa di importanti differenze nella composizione di grassi, carboidrati e proteine. Per quanto concerne la composizione in proteine, è noto che la stipsi è più frequente nelle formule a prevalenza caseinica rispetto alle formule a prevalenza siero proteica.¹³⁹ Inoltre le formule idrolizzate migliorano la frequenza evacuativa e la morbidezza delle feci.

Mihatsch et al hanno mostrato in uno studio cross-over su 15 lattanti pre-termine che il tempo di transito intestinale è più breve in caso di assunzione di una formula parzialmente idrolizzata, rispetto ad una formula standard (9-8 h vs 19 h).¹⁷⁶

Dal confronto tra diverse formule con il latte materno, inoltre, è emerso che i lattanti alimentati al seno o con formule estesamente idrolizzate, presentano una frequenza evacuativa aumentata rispetto ai lattanti alimentati con formule standard o formule a base di soia.

Le formule parzialmente idrolizzate e standard, supplementate con prebiotici e con palmitato in posizione β , sono state testate e sembrano offrire una valida alternativa.^{57,139,177,178}

Non ci sono, invece, studi che valutino l'efficacia delle formule parzialmente idrolizzate non fortificate o addizionate.

Nella revisione di **Miceli Sopo del 2014**,¹⁷⁵ in cui sono stati presi in esame 10 studi di cui 2 RCT (Iacono 1998 e Deghani 2012), gli autori propongono una dieta di eliminazione delle proteine del latte vaccino in tutti i bambini con stipsi funzionale ma solo a scopo diagnostico.

Nel capitolo sulla terapia non farmacologica del **documento di Consensus ESPGHAN e NASPGHAN del**

2014¹³⁹ l'utilizzo di formule anti-stipsi non è menzionato.

Le **Linee Guida NICE del 2010**¹⁶⁹ affermano che non vi sono evidenze che suggeriscano che l'uso di tali formule sia efficace nella stipsi funzionale.

Per rispondere a tale quesito sono state prese in esame 2 revisioni non sistematiche^{81,179} e 2 studi non inclusi nelle revisioni^{180,181} che valutano l'utilizzo di formule definite "antistipsi", ma di diversa composizione.

I risultati non sono a favore di una sicura efficacia.

Alcuni studi non riportano differenze nella frequenza e nella consistenza delle feci.

Negli studi in cui si registrano differenze statisticamente significative, poi, spesso la rilevanza clinica è modesta (aumento della frequenza delle evacuazioni = 4 vs.3/die, oppure diminuzione della consistenza ma nessuna differenza per frequenza o pianto, oppure risultati con ampi IC)

Anche il profilo di sicurezza non è sempre tranquillo. È utile ricordare che in alcuni paesi per preparare latti formulati vengono utilizzate acque ricche di magnesio e che molte delle formule commercializzate proprio come "anti-stipsi" contengono elevati livelli di magnesio.¹⁵⁵

In conclusione, la stipsi è più comune nei bambini alimentati con formule, più inclini a produrre feci dure a causa delle differenze nella composizione dei latti di formula e del latte materno.

Tali differenze riguardano la composizione lipidica, proteica e di oligosaccaridi. Sono stati compiuti numerosi studi per valutare l'efficacia di formule contenenti proteine parzialmente idrolizzate, arricchite con beta-palmitato, probiotici e prebiotici, ma i risultati, attualmente, non consentono di raccomandarne l'uso.

Alcune formule, messe in commercio come formule anti-stipsi, possono contenere quantità eccessive di magnesio. Ad oggi, infine, non sono disponibili dati

che confermino l'efficacia delle formule parzialmente idrolizzate non supplementate. Con quelle estesamente idrolizzate la frequenza evacuativa è aumentata, ma non è ancora definito il loro utilizzo nei bambini senza sospetto o diagnosi di APLV.

Quesito 4. Qual è il ruolo della terapia dietetica (acqua, fibre, succhi)?

Una scarsa assunzione di **fibre** è ritenuta un fattore di rischio per la stipsi. Le fibre, infatti, avrebbero un ruolo protettivo grazie all'effetto osmotico e alla stimolazione della motilità colonica.^{208,209} La raccomandazione dietetica è consumare una quantità giornaliera di fibre equivalente all'età in anni + 5 in gr/die.²¹⁰

Apporto raccomandato per sesso ed età - LARN 2014:

- 6-12 mesi 40%
- 1-3 anni 35-40%
- >4 anni 20-35%.

Il **documento di Consensus ESPGHAN e NASPGHAN**, raccomanda che l'apporto di fibre (raccomandazione 21) e liquidi (raccomandazione 22) sia adeguato. Al contrario, non vi sono evidenze sull'efficacia della supplementazione di fibre, né dell'extra intake di fluidi.

Le **Linee Guida NICE del 2010** raccomandano di garantire un adeguato apporto di liquidi e fibre giornaliere (raccomandazione 1.5.3). Anche in questo caso non vi sono evidenze per uso supplementare di fibre e liquidi.

Sono state prese in esame, inoltre, una revisioni sistematica¹³⁹ e 2 revisioni non sistematiche^{57,211} che riassumono i principali studi condotti sui vari interventi.

Per quanto riguarda il tipo di fibre, non si sono registrati risultati positivi né con glucomannano né con fibre di cocco in bambini che già assumevano un apporto adeguato di fibre, anche se venivano riferiti miglioramenti soggettivi. Nessuna differenza di efficacia, inoltre, tra fibre e lattulosio.¹³⁹

Box 3. Prerogative di un latte formulato "antistipsi": beta-palmitato, oligosaccaridi prebiotici, lattosio, proteine idrolisate

Le differenze nella composizione del latte materno e del latte in formula riguardano *in primis* la struttura chimica dei **lipidi**. Sembra che la consistenza delle feci sia aumentata in quei bambini che vengono alimentati con formule contenenti l'olio di palma quale fonte principale di grassi. L'olio di palma è incluso nella miscela di grassi di molti latti formulati allo scopo di imitare il quantitativo di acido palmitico del latte materno.¹⁸²

Tuttavia la distribuzione degli acidi lungo la molecola di triacilglicerolo è differente.

Nel **latte materno**, l'acido palmitico è posizionato per il 70-85% in posizione β nella molecola di triacilglicerolo, dove non è in grado di subire l'idrolisi della lipasi pancreatica; al contrario, nel **latte formulato** l'88-94% dell'acido palmitico è in posizione α e γ .¹⁸³⁻¹⁸⁷ Poiché la lipasi pancreatica è in grado di idrolizzare il triacilglicerolo soprattutto in posizione α e γ , dai latti formulati si libera una maggiore quantità di acido palmitico libero, rispetto al latte materno. L'acido palmitico libero forma con il calcio delle micelle di saponi di calcio insolubili, che precipitano nelle feci, rendendole più dure.¹⁸⁸ Diversi studi hanno dimostrato che grassi e calcio sono assorbiti in misura significativamente minore nei bambini che consumano formule in cui l'olio di palma sia la fonte principale di acidi grassi.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Alcuni di questi trials^{186,192} hanno riportato che nei bambini che assumono formule contenenti olio di palma, vi è anche maggiore incidenza di stipsi, in quanto a causa della precipitazione di saponi di calcio, le feci risultano più dure. Invece l'utilizzo di formule ricche di beta-palmitato riduce la formazione di saponi insolubili di calcio nelle feci, con conseguente riduzione della consistenza. Un passo determinante nel processo di correlare il latte formula a quello umano è rappresentato da una miscela di trigliceridi strutturati ottenuta da oli vegetali con un processo enzimatico brevettato in cui l'acido palmitico è esterificato prevalentemente in posizione β . Le miscele utilizzate sono a concentrazione variabile di trigliceridi "umanizzati" (dal 30 al 45%) connotate da nomi commerciali. In commercio esiste anche una frazione lipidica latte ad elevato contenuto di beta-palmitato. Numerosi lavori clinici hanno dimostrato che la supplementazione di tali grassi strutturati riduce la consistenza delle feci, ottimizza l'assorbimento di acido palmitico e calcio senza effetti sulla frequenza evacuativa.^{180,181,186,193-197}

Alcuni **macronutrienti** contenuti nelle formule sono capaci di influenzare consistenza delle feci e frequenza evacuativa. In particolare, lo studio di Lasekan (2011), prospettico, doppio cieco, randomizzato compiuto su 128 lattanti a termine sani ha dimostrato che l'utilizzo di formula priva di lattosio migliora la consistenza delle feci, senza compromettere la crescita del lattante.¹⁹⁸

Alcune formule in commercio, tuttavia, utilizzano proprio il lattosio come elemento "antistipsi", la cui efficacia, però, trova riscontro solo in uno studio di bassa qualità metodologica.¹⁹⁹

Una minore consistenza delle feci è stata ottenuta modificando i **latti formulati con aggiunta di oligosaccaridi prebiotici**. Molti benefici dell'allattamento al seno, infatti, dipendono dalla presenza di oligosaccaridi contenuti nel latte materno (Human Milk Oligosaccharides-HMO), i quali influenzano alcune importanti caratteristiche delle feci quali consistenza e frequenza evacuativa e incremento di bifidobatteri.

Dall'analisi della letteratura emerge che gli HMO sono oligosaccaridi prebiotici,²⁰⁰ che gli enzimi digestivi del piccolo intestino non sono in grado di digerire. Pertanto essi raggiungono inalterati il colon, ove vengono fermentati dai batteri intestinali, determinando un cambiamento importante nella composizione del microbiota intestinale.²⁰¹⁻²⁰³ In particolare, la fermentazione di carboidrati non digeribili è associata alla crescita selettiva di Lattobacilli e Bifidobatteri.^{201,204} Inoltre, dalla fermentazione vengono prodotti acido lattico e acidi grassi a corta catena (*short chain fatty acids, SCFA*) come acetato, butirato e propionato, i quali hanno effetti specifici a livello del colon: costituiscono una fonte di energia per la mucosa colonica, hanno un effetto trofico, stimolano il flusso di sangue e regolano l'assorbimento di sodio e acqua.²⁰⁵

In alcuni Paesi per preparare **latti formulati** vengono utilizzate acque ricche di magnesio; molte delle formule commercializzate proprio come "anti-stipsi", inoltre, contengono elevati livelli di magnesio, anche se nell'ambito dei limiti consentiti.²⁰⁶

Le formule idrolisate sono create utilizzando processi enzimatici che scindono le proteine in peptidi più piccoli. La digestione enzimatica può essere parziale o estesa, dando origine a peptidi più o meno grandi. In base al livello di idrolisi enzimatica, le proteine possono essere distinte in due categorie: parzialmente o estesamente idrolizzate. Non esiste un accordo generale sui criteri per definire le formule parzialmente o estesamente idrolizzate, per questo ci si basa sulle dimensioni delle proteine. Le formule parzialmente idrolizzate contengono oligopeptidi che hanno un peso molecolare generalmente <5kD (range 3-10 kD), mentre nelle formule estesamente idrolizzate, più del 90% dei peptidi ha un peso molecolare < 3kD.²⁰⁷

Quando indicata, la supplementazione con fibre deve preferire quelle solubili con l'ispaghula (semi di psyllium). L'assunzione deve seguire la terapia del disingombro e non deve superare la dose totale (dieta e supplementazione) di 20-30 gr/die. Anche quando assunte con attenzione, possono esacerbare alcuni sintomi come flatulenza, stipsi, diarrea, distensione addominale.²¹¹

I succhi contenenti sorbitolo, migliorano la stipsi in bambini di età inferiore ad un anno, limitando il ricorso alla terapia farmacologica. È tuttavia importante considerare il rischio che il bambino beva più succhi di frutta piuttosto che latte, sviluppando così malnutrizione.²¹² In conclusione, alcuni studi mostrano che i bambini stitici hanno un consumo di fibre più basso dei controlli, altri studi non supportano invece queste evidenze. Un'adeguata assunzione di fibre riduce il rischio di stipsi, ma un incremento ulteriore non ha un provato valore terapeutico. Similmente un aumentato intake di fluidi non sembra avere effetti né sulla frequenza evacuativa né sulla consistenza delle feci.

Quesito 5. Qual è il ruolo della terapia farmacologica?

Nel primo anno di vita dovrebbero essere sufficienti la rassicurazione e un attento follow up.

L'ingestione di carboidrati non digeribili, osmoticamente attivi, quali succhi di frutta contenenti sorbitolo (prugna, pera, mela) possono contribuire a migliorare l'alvo stitico, pur con le limitazioni che abbiamo esposto. Se nonostante i cambiamenti dietetici, le feci restano dure e l'evacuazione dolorosa, possono essere usati lassativi osmotici, lattulosio come prima scelta, che lentamente ammorbidisce le feci finché il bambino non evacua. Olio minerale, lassativi stimolanti e clisteri di fosfato invece non sono raccomandati. Poiché il reflusso gastroesofageo e l'incoordinazione della deglutizione sono più frequenti in

questa fascia d'età, vi è un grande rischio di aspirazione dell'olio minerale, con sviluppo di polmonite lipidica.¹⁵⁰ Nei bambini di età superiore a un anno, invece, è più spesso necessario ricorrere alla terapia farmacologica qualora l'educazione e le misure dietetiche non risultino efficaci.

Le **Linee Guida NICE del 2010** raccomandano, nei bambini di qualunque età, l'utilizzo di PEG 3350 con elettroliti, come prima scelta per il disingombro. In caso di fallimento è possibile sostituire tale terapia con un lassativo stimolante, associato o meno ad un lassativo osmotico come il lattulosio (raccomandazione 1.4.3). I clisteri devono essere utilizzati solo in caso di mancata risposta a tale terapia (raccomandazione 1.4.4). Il PEG 3350 con elettroliti rappresenta la terapia di scelta anche per il mantenimento (raccomandazione 1.4.11).

Il **documento di Consensus ESPGHAN e NASPGHAN del 2014** afferma che per la terapia del disingombro fecale il PEG ed i clisteri hanno la stessa efficacia; tuttavia, nonostante il PEG sia associato ad una più alta frequenza di incontinenza fecale, vista la sua ridotta invasività è comunque da preferire ai clisteri, al dosaggio di 1-1.5 g/kg/die. (raccomandazioni 32, 34). Il PEG con o senza elettroliti è raccomandato come prima linea nella terapia di mantenimento al dosaggio di partenza di 0.4 g/kg/die, in quanto risulta essere superiore a lattulosio, latte di magnesia e oli minerali (raccomandazioni 31, 33, 35,36). L'utilizzo dei clisteri nella terapia di mantenimento non è raccomandato. Le supposte di glicerina sono da consigliare solo come sintomatico al bisogno.⁵⁷

Non è stato condotto nessun RCT su **attività fisica e CAM**.¹³⁹

Quesito 6. Qual è il ruolo dei supplementi?

Vi è un crescente interesse anche sull'uso di supplementi di probiotici. Il meccanismo d'azione con cui i probiotici potrebbero essere benefici non è com-

pletamente chiaro. Secondo una prima ipotesi, nell'intestino di pazienti stitici vi è una condizione di disbiosi (squilibrio della normale flora microbica intestinale), che potrebbe migliorare con la somministrazione di probiotici. Zoppi et al hanno mostrato infatti che nelle feci di bambini con stipsi vi è un alto numero di clostridi e bifidobatteri rispetto alle feci di bambini sani. Tuttavia non è noto se la disbiosi sia una manifestazione secondaria della stipsi oppure una concausa della stipsi stessa.¹⁶⁰

È noto inoltre che la microflora intestinale influenza la peristalsi.¹⁶¹ Infatti Bifidobatteri e Lattobacilli producono acido lattico, acido acetico e altri acidi che determinano un abbassamento del pH del colon. Il pH basso intensifica la peristalsi e riduce il tempo di transito intestinale, con un effetto benefico sulla stipsi.¹³⁹ Infatti l'assenza di queste specie batteriche tende a prolungare il tempo di transito intestinale, sia in modelli umani che animali.¹⁴¹

Nelle **Linee Guida NICE del 2010** le evidenze sono limitate, per notevole eterogeneità degli studi. Nel **documento di Consensus ESPGHAN e NASPGHAN del 2014** non vi sono evidenze che supportino l'utilizzo di prebiotici (raccomandazione 24) o probiotici (raccomandazione 25) nel trattamento della stipsi funzionale in età pediatrica.

Per rispondere a tale quesito sono state prese in esame tre revisioni sistematiche^{56,139,213} e due revisioni non sistematiche.^{57,214}

Ci sono solo dati preliminari sull'efficacia del **L. Reuteri**, ma non sono sufficienti per raccomandarne l'uso nella terapia della stipsi.⁵⁶

I risultati di studi sull'efficacia di **sc-GOS/lcFOS 9:1** in bambini a termine e pretermine sono positivi per quanto riguarda la consistenza delle feci. I dati sulla frequenza delle evacuazioni sono però discordanti e non clinicamente rilevanti. Dimezzato l'ITT nei pretermine (25 vs. 12 ore).²¹⁴

Quesito 7. Qual è il ruolo delle abitudini?

Le **Linee Guida NICE del 2010** incoraggiano al comportamento non punitivo, uno scheduled toileting, un diario e sistema a premi (raccomandazione 1.5.2) **Il documento di Consensus ESPGHAN e NASPGHAN del 2014** promuove l'attività fisica (raccomandazione 23).

Non raccomanda l'utilizzo di terapia comportamentale come routine nei bambini stitici (raccomandazione 26). Può tuttavia essere utile, sulla base dell'opinione degli esperti, l'incoraggiamento e il toilet training in bambini di età superiore ai 4 anni (raccomandazione 27). Interventi psicoterapici per ridurre reazioni fobiche correlate alla defecazione, associati o meno alle comuni terapie, hanno dato risultati sui problemi comportamentali, ma non sulle modifiche dell'alvo.¹³⁹

Diversi studi hanno dimostrato che una vita sedentaria sia più frequente nei bambini con disordini intestinali funzionali, rispetto ai controlli.²¹⁵⁻²¹⁷

L'attività fisica è essenziale per un adeguato sviluppo del bambino in età prescolare, in quanto ha effetti positivi sull'obesità, malattie cardiache, sviluppo delle capacità motorie, malattie ossee.²¹⁸ Minori sono le evidenze sui potenziali effetti benefici dell'attività fisica su altri disturbi, più frequenti nell'infanzia, come la stipsi funzionale. I risultati sono piuttosto inconsistenti.

Non è stato condotto nessun RCT sull'efficacia terapeutica dell'attività fisica o di trattamenti multidisciplinari o di medicina alternativa (agopuntura, omeopatia, mind-body therapy, manipolazioni, terapie spirituali come yoga)¹³⁹ (In adulti, costo = \$200/annui). 1 RS con 1 studio di bassa qualità ed 1 RCT non hanno riportato nessuna differenza sul numero di evacuazioni ma solo sul numero di bambini con problemi comportamentali a 6 mesi.¹³⁹

Per quanto riguarda invece la popolazione pediatrica, uno studio del 2013²¹⁹ ha mostrato che alti livelli di attività fisica all'età di due anni sono associati a un più basso rischio di stipsi funzionale. Tale risultato è supportato da altri due precedenti studi pediatrici.^{220,221} Molti fattori possono spiegare questi risultati: innanzitutto l'esercizio fisico stimola cambiamenti ormonali, inoltre pare che l'attività fisica sia in grado di influenzare l'innervazione e la vascolarizzazione dell'intestino. Anche il rimbalzo dell'intestino durante la corsa e la compressione del colon da parte della muscolatura addominale mentre si contrae, possono influire positivamente.²²² L'organizzazione mondiale della sanità raccomanda che i bambini facciano almeno 1 ora al giorno di attività fisica.²²³ Rispettare questa raccomandazione potrebbe ridurre la prevalenza di stipsi funzionale nell'età prescolare. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per svelare quando e come il livello e i modelli di attività fisica possano influenzare l'insorgenza di stipsi funzionale. L'uso di supposte di glicerina o la stimolazione rettale con termometro rettale lubrificato non sono pratiche universalmente accettate, ma possono essere occasionalmente utili nei casi acuti, quando è necessario lo svuotamento rettale, in caso di accumulo di feci molto dure.⁵⁷

Quesito 8. Qual è l'evoluzione della malattia?

Le **Linee Guida NICE del 2010**¹⁶⁹ affermano che dopo un follow up di 6-12 mesi il 49,3% dei bambini migliorano e non assumono lassativi.

Nel **documento di Consensus ESPGHAN e NASPGHAN**¹³⁹ **del 2014** è riportato che circa l'80% dei bambini adeguatamente e precocemente trattati guariscono e non utilizzano lassativi a 6 mesi, vs 32% di quelli trattati in ritardo.

Analisi delle evidenze scientifiche

Per rispondere a tale quesito è stato preso in considerazione una sola revisione sistematica.¹³⁹

Borowitz et al. hanno osservato che i medici di assistenza primaria tendono a sottovalutare e non trattare la stipsi nell'infanzia.²²⁴

Purtroppo il ritardo nell'inizio del trattamento è negativamente correlato alla risoluzione della stipsi;²²⁵ al contrario, un precoce inizio del trattamento con una durata dei sintomi inferiore a 3 mesi ha effetti positivi sulla guarigione. Un trattamento adeguato e precoce ha probabilità maggiore di essere efficace e contribuisce alla risoluzione definitiva della stipsi.

Dati provenienti da centri di 3° livello mostrano, però, percentuali di ricaduta del 50% dopo 5 anni di follow up. Sono stati identificati, come fattori prognostici negativi, la precoce età di insorgenza e la presenza di encopresi.²²⁶ Pertanto è di grande importanza seguire da vicino bambini stitici e proseguire con un attento monitoraggio clinico, in modo da riprendere tempestivamente il trattamento, qualora necessario.

Infine, Tabbers et al (2014) affermano che il 50% dei pazienti che si rivolgono ai gastroenterologi pediatrici recupera, senza usare lassativi, nei successivi 6-12 mesi. Circa un 10% necessita di lassativi, e il 40% resterà sintomatico nonostante l'uso di lassativi. Un totale di 50% e 80% dei bambini recuperano dopo 5 e 10 anni, rispettivamente, e la stragrande maggioranza dei pazienti non assume più lassativi.¹³⁹

In conclusione, gli studi analizzati sottolineano l'importanza di una diagnosi e un trattamento precoci; in considerazione dell'elevato numero di pazienti che ricadono (fino al 50% entro 5 anni) è inoltre indispensabile eseguire un adeguato follow up.

I PASSI RAGIONATI PER IL PEDIATRA

I disordini funzionali gastrointestinali (DFGI) includono una variabile combinazione di sintomi cronici o ricorrenti, spesso età-dipendenti, non riconducibili a nessuna anomalia biochimica o strutturale. Sono enigmatici, non facilmente trattabili e soprattutto poco interpretabili. Alcuni clinici li considerano disordini psicologici, altri ne negano completamente l'esistenza, di contro altri, nel vano tentativo di ricercare un'alterazione organica sottostante, costringono i pazienti a sottoporsi a inutili indagini diagnostiche che, inevitabilmente, comportano uno spreco di risorse e cure inappropriate per il paziente.

Gestire un disordine funzionale non è facile, soprattutto perché ci si trova a dover far fronte, oltre al malessere del piccolo paziente, anche alle preoccupazioni dei genitori, che dal medico cercano risposte concrete. Inoltre interpretare i sintomi in bambini molto piccoli non è lavoro semplice. Una diagnosi fallimentare e un trattamento inappropriato potrebbero causare sofferenze sia fisiche che emozionali.

E' assolutamente indispensabile una stretta alleanza tra medico e genitori. Stabilire un rapporto di fiducia e mitigare le preoccupazioni della famiglia è sicuramente il primo passo da compiere.

La Consensus, basata su un'attenta ed aggiornata analisi evidence-based delle evidenze scientifiche, nasce e viene elaborata per il pediatra come strumento utile nella pratica clinica per riconoscere ed affrontare tali disordini. Essa risponde al bisogno di dare risposta alle domande che inevitabilmente scaturiscono dalle innovazioni introdotte, in termini di management ma soprattutto di trattamento. Sottolinea innanzitutto quanto sia importante escludere i segni e i sintomi d'allarme, e tranquillizzare la famiglia sulla benignità del disturbo, con un appropriato counselling.

La Consensus affronta i quesiti con i quali ci si confronta nella pratica clinica quotidiana, come la relazione con le allergie

alimentari, il ruolo della dieta, delle abitudini, dell'uso delle formule e di probiotici. Le allergie, in particolare l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), devono essere considerate solo in presenza di sintomi e segni di allarme. La diagnosi, in ogni caso, deve essere confermata dalla risposta a una dieta di eliminazione e, in caso di miglioramento clinico, da un test di provocazione orale.

Il pediatra ha dinanzi a sé una vasta offerta di interventi: presidi, alimenti, probiotici, prebiotici. Questi non possono essere adottati acriticamente, anche perché in ogni ambito si celano zone d'ombra e quesiti irrisolti, dovuti a mancanza di trials e di evidenze significative, o a dati contrastanti.

La Consensus, con il suo lavoro di revisione dei dati presenti in letteratura, coglie le criticità di ogni argomento, ne individua le zone grigie, chiarisce i dubbi e offre al pediatra un valido supporto per un più corretto approccio.

Diete di eliminazione e formule idrolizzate, dunque, vanno prese in considerazione solo nel forte sospetto di allergie alimentari associate a DFGI, quali la stipsi ed il reflusso gastroesofageo. Nessun tipo di restrizione dietetica va attuato nella diarrea funzionale, per il rischio di deficit nutrizionali. Utile, piuttosto, correggere gli errori dietetici che spesso sottendono il disordine. Nel vomito ciclico, essendo alcuni alimenti imputati come trigger, sarebbe auspicabile l'eliminazione dalla dieta di tali alimenti, quali formaggio, caffeina e glutammato, evitando l'eccesso di carboidrati.

Non ci sono evidenze che una dieta ricca di fibre e acqua abbia efficacia terapeutica nella stipsi, ma un adeguato e bilanciato apporto è, comunque, sempre raccomandato.

Un'importante novità affrontata dalla Consensus è l'uso di prebiotici o probiotici ed in più punti sottolinea come non vi siano chiare evidenze scientifiche sulla reale efficacia di questi prodotti. Tuttavia, un tentativo con un breve trial può

essere giustificato in alcuni casi di disordini molto disturbanti per la famiglia ed in caso di insuccesso terapeutico di altri interventi.

Il documento affronta criticamente anche l'uso di alcune abitudini, molte delle quali retaggio di vecchie conoscenze. Ad esempio la posizione prona, da tempo utilizzata per ridurre gli episodi di rigurgito, è in realtà stata associata al rischio di SIDS nei primi 6 mesi di vita. Per prevenire il vomito, nella sindrome del vomito ciclico, è importante evitare situazioni stressanti, evitare il digiuno, mantenere sonno e alimentazioni regolari.

Nella stipsi è uso comune invitare il bambino che abbia raggiunto il controllo sfinterico, a trattarsi qualche minuto sulla tazza del bagno. L'educazione al toilette training, evitando atteggiamenti punitivi, ma instaurando anzi un meccanismo a premi, rappresenta una valida abitudine da attuare contro la stipsi.

Non sono raccomandati massaggi, riflessologia, manipolazioni, fasciature nel trattamento delle coliche del lattante, così come l'uso di bevande zuccherate o tisane.

Svariati sono ancora i quesiti da affrontare e i filoni di ricerca.

Sarebbe importante chiarire, ad esempio, le relazioni tra reflusso gastroesofageo e allergie alimentari, testare in popolazioni pediatriche nuovi farmaci (lubiprostone, linaclozina e prucalopride), usati con successo nel trattamento della stipsi ostinata degli adulti, così come sarebbe interessante approfondire la fisiopatologia del vomito ciclico, comprenderne i meccanismi neurologici e le alterazioni elettroencefalografiche, che si è visto essere presenti durante le crisi ma non in stato di benessere.

Il nostro lavoro non è finito.

Per tutti gli aggiornamenti che saranno necessari, ma anche per la sua immediata, capillare implementazione, la stesura di questa Consensus non può essere considerata un punto d'arrivo ma un punto di partenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Kroenke K, Mangelsdorff AD. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome. *Am J Med.* 1989 Mar;86(3):262-6.
2. Jones MP, Dille J, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil.* 2006 Feb;18(2):91-103.
3. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, Knaggs A, Asquith S, Taylor I, Bahari B, Crocker N, Rallan R, Varsani S, Montgomery D, Alpers DH, Dukes GE, Purvis I, Hicks GA. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut.* 2004 Oct;53(10):1452-8.
4. Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, Ahmad U, Kim HJ, Viramontes BE, McKinzie S, Urrutia R. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002 Aug;123(2):425-32.
5. Holtmann G, Siffert W, Haag S, Mueller N, Langkafel M, Senf W, Zotz R, Talley NJ. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology.* 2004 Apr;126(4):971-9.
6. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, McKinzie S, Zinsmeister AR, Urrutia R. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 2004 Jun;53(6):829-37.
7. Buonavolontà R, Coccorullo P, Turco R, Boccia G, Greco L, Staiano A. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 May;50(5):500-5.
8. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology.* 2004 Nov;127(5):1592-622. Review.
9. Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 2001 Jan;120(1):263-86. Review.
10. Locke GR 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2000 Dec;119(6):1766-78.
11. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002 Dec;123(6):2108-31.
12. Munakata J, Naliboff B, Harraf F, Kodner A, Lembo T, Chang L, Silverman DH, Mayer EA. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1997 Jan;112(1):55-63. Erratum in: *Gastroenterology* 1997 Sep;113(3):1054.
13. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002 Jun;122(7):1778-83.
14. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004 Mar;126(3):693-702.
15. Gershon MD. J Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol.* 2005 May-Jun;39(5 Suppl 3):S184-93.
16. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2003 May;124(6):1662-71. Review.
17. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1651-9.
18. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 1999 Sep;45 Suppl 2:II60-8.
19. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1527-37.
20. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1013-20.
21. Gordon Guyatt, et al: Users' Guides to the Medical Literature: A manual for Evidence-based Clinical Practice. *J Med Libr Assoc.* 2002 October; 90(4): 483
22. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
23. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-536
24. Sameroff, AJ, Ende, RN. *Relationships Disturbances in Early Children. A Developmental Approach.* Basic Books, New York, 1989. Trad. it.: *I disturbi delle relazioni nella prima infanzia.* Torino: Boringhieri, 1991
25. Murray L. *Le prime relazioni del bambino.* Milano: Raffaello Cortina 2015
26. Fonagy, P Target, M. *Attaccamento e funzione riflessiva.* Milano: Raffaello Cortina, 2001
27. Ainsworth MDS, Bell, SM, Stayton DJ *Infant-mother attachment and social development: socialization as a product of reciprocal responsiveness to signals.* In: M. Richards (Ed.), *The integration of a child into a social world* (pp. 9-135). London: Cambridge University Press, 1974.
28. Bowlby J. *Una base sicura. Applicazioni cliniche della teoria dell'attaccamento.* Milano: Raffaello Cortina, 1989.
29. Stern DN. *Le interazioni madre-bambino nello sviluppo e nella clinica.* Milano: Raffaello Cortina, 1998.
30. Thompson WG *The Road to Rome, Gastroenterology,* 2006;130(5):1552-1556
31. Bioley A. *Insieme per il minore. Approccio multiprofessionale nei confronti dell'abuso al minore.* Firenze: SE, 2003.
32. Ciotti F, Lambruschi F, Gangemi M, Elli P, Asciano M, Barone R, Casalboni R, Degli Angeli M, Faberi P, Poggioni B, Stazzoni A, Valli R. *Un'esperienza di formazione al counselling in ambulatorio pediatrico, Quaderni acp* 2006; 13(5): 218-22.1
33. Winnicott, DW *Gioco e realtà.* Roma: Armando Editore 1974.
34. Inan M, Aydiner CY, Tokuc B, Aksu B, Ayvaz S, Ayhan S, Ceylan T, Basaran UN. Factors associated with childhood constipation, *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007; 43(10):700-6
35. van Dijk M., Benninga MA, Grootenhuism.A., Onland-van Nieuwenhuizen A.M., Last BF *Chronic childhood constipation: A review of the literature and the introduction of a protocolized behavioral intervention program, Patient Education and Counseling,* 2007; 67:63-77
36. Sherman P, Hassal E, Fagundes-Neto U, et al. *A global evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children.* *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1278-1295
37. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. *Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recom-*

- mendations of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:498-5472
38. Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013;131:e1684-95
 39. National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Clinical Knowledge Summaries on Gastroesophageal reflux disease in children available on www.nice.org.uk/guidance/NG1
 40. Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:119-136
 41. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-1526
 42. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:210-5
 43. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2013;15:19-27
 44. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008;122:e1268-77
 45. Chen IL, Gao WY, Johnson AP, et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:8-14
 46. Quitadamo P, Papadopoulou A, Wenzl T, et al. European pediatricians' approach to children with GER symptoms: survey of the implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Apr;58(4):505-9.
 47. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing efficacy & safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009;154:514-20
 48. Koletzko S, Niggemann B Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug;55(2):221-9
 49. A. Muraro et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69:1008-1025
 50. Luyt D, Ball H. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):642-72.
 51. Vandenplas Y et al. Treatment of Cow's Milk Protein Allergy *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014; 17(1)
 52. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics.* 2008 Dec;122(6):e1268-77.
 53. Vandenplas Y. Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. *Acta Paediatrica.* 2014; 103:e243-e250
 54. Tighe M, Afzal NA. Pharmacological treatment of children with gastroesophageal reflux (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 11
 55. Terrin G. et al Ranitidine is Associated With Infections, Necrotizing Enterocolitis, and Fatal Outcome in Newborns. *Pediatrics* 2012;129:e40
 56. 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; 73:1327-1337
 57. Vandenplas Y. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatrica* 2015; 104(5):449-57
 58. Psaila K, Foster JP, et al. Non-nutritive sucking for gastro-oesophageal reflux disease in preterm and low birth weight infants (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 10
 59. Li BU, Balint JP. Cyclical vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv Pediatr.* 2000;47:117-60
 60. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, et al. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:991-5
 61. Drumm BR, Bourke B, Drummond J, McNicholas et al. Cyclical vomiting syndrome in children: a prospective study. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:922-7
 62. Tarbell SE, Li BU. Health-related quality of life in children and adolescents with cyclic vomiting syndrome: a comparison with published data on youth with irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal disorders. *J Pediatr.* 2013;163:493-7
 63. Li BU, Misiewicz L. Cyclical vomiting syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;32:997-1019
 64. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-26
 65. Rasquin A Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37
 66. Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:379-93
 67. Tache Y. Cyclical vomiting syndrome: the corticotrophin releasing factor hypothesis. *Dig Dis Sci* 1999;44:795-865
 68. Boles RG, Adams K, Li BU. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;133A:71-7
 69. Wang Q, Ito M, Adams K, et al. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;131:50-58
 70. Lindley KJ, Andrews PL. Pathogenesis and treatment of cyclical vomiting. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:538-540
 71. Pareek N, Fleisher DR, Abell T. Cyclical vomiting syndrome: what a gastroenterologist needs to know. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2832-40
 72. Olson AD, Li BU. The diagnostic evaluation of children with cyclic vomiting: a cost-effectiveness assessment. *J Pediatr* 2002; 141:724.
 73. Sudel B, Li BU. Treatment options for cyclic vomiting syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2005;8:387-95
 74. Tan M. Cyclical vomiting syndrome: Recognition, assessment and management. *World J Clin Pediatr* 2014 August 8; 3(3): 54-58
 75. Bashashati M. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders. *European Journal of Pharmacology* 2014; 722:79-94
 76. Lee L. The management of cyclic vomiting syndrome: a systematic review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2012; 24:1001-6
 77. Lucarelli S et al. Cyclical vomiting syndrome and food allergy/intolerance in seven children: a possible association. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 360-363
 78. Kumar N, Bashar Q, Reddy N, Sengupta J, Ananthakrishnan A, Schroeder A, Hogan WJ, Venkatesan T. Cyclical Vomiting Syndrome (CVS): is there a difference based on

- onset of symptoms—pediatric versus adult? *BMC Gastroenterol.* 2012 May 28;12:52.
79. Lucassen PLBJ, Assendelft WJJ, van Eijk JThM, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84: 398–403.
 80. 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. *JPGN* 2013; 57(1)
 81. Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48:128-37
 82. Furness JB, Rivera LR, Cho HJ, Bravo DM, Callaghan B. The gut as a sensory organ. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 729-40.
 83. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6: 306–314.
 84. Savino F, Benetti S, Ceratto S. Infantile colic: from symptoms to diagnosis - a practical approach. *J Symptoms Signs.* 2013; 2: 248–52.
 85. Freedman SB, Al-Harthy N, Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics* 2009;123: 841–8.
 86. Furness JB, Rivera LR, Cho HJ, Bravo DM, Callaghan B. The gut as a sensory organ. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 729-40.
 87. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011; 12: 453–466.
 88. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6: 306–314.
 89. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011; 2:1-15.
 90. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun.* 2010; 24: 9-16.
 91. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 5151–5163
 92. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004; 558: 263-75
 93. Taché Y, Million M. Role of corticotropin-releasing factor signaling in stress-related alterations of colonic motility and hyperalgesia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015 31; 21: 8-24
 94. De Weerth C, Fuentes S, de Vos WM. Crying in infants: On the possible role of intestinal microbiota in the development of colic. *Gut Microbes.* 2013; 4: 416–421
 95. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, Liu Y, Lucke JF, Tyson JE, Ferris MJ. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J. Pediatr.* 2009; 155: 823–828
 96. Miniello VI, Colasanto A, Cristofori F, Diaferio L, Ficele L, Lieggi Ms, Santoiemma V, Francavilla R. Gut microbiota biomodulators: When the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta.* 2015.
 97. Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy. 11th Edition, Mahan L.K. & Escott-Stump S. 2004
 98. Cummings JH, Stephen AM. *European Journal of Clinical Nutrition* 2007; 61 (Suppl 1):S40–S74
 99. Shulman et al. The miniature pig as an animal model for the study of intestinal enzyme development, *Pediatr. Res.* 1988; 23:311
 100. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Jul;21 Suppl 21:1-125
 101. NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of food allergies in the United States: report of the NIAD-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
 102. Iacovou M. et al. Dietary Management of Infantile Colic: A Systematic Review. *Matern Child Health J* 2012; 16:1319–1331
 103. Zwart P, Vellema-Goud MG, Brand PL. Characteristics of infants admitted to hospital for persistent colic, and comparison with healthy infants. *Acta Paediatr.* 2007;96(3):401-5.
 104. Sung V et al. Probiotics to Prevent or Treat Excessive Infant Crying Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013;167(12):1150-1157
 105. Anabrees et al. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2013, 13:186
 106. Sung V. Probiotic interventions in infantile colic. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015, 18:307–311
 107. Kianifar H. et al. Synbiotic in the management of infantile colic: A randomized controlled trial *Journal of Paediatrics and Child Health* 2014; 50:801–805
 108. Indrio F et al. Prophylactic Use of a Probiotic in the Prevention of Colic, Regurgitation, and Functional Constipation. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168(3):228-233.
 109. Sung V et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomized trial. *BMJ* 2014;348:g2107
 110. Chau K et al. Probiotics for Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr* 2015;166:74-8
 111. Savino F et al. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Beneficial Microbes,* 2015; 6(3): 245-251
 112. Hall B et al. Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies. *Journal of Paediatrics and Child Health* 48 (2012) 128–137
 113. Perry R et al. Nutritional Supplements and Other Complementary Medicines for Infantile Colic: A Systematic Review. *Pediatrics* 2011; 127(4).
 114. Dobson D. et al. Manipulative therapies for infantile colic. *The Cochrane Library* 2012, Issue 12
 115. Bennet C. Massage for promoting mental and physical health in typically developing infants under the age of six months. *The Cochrane Library* 2013, Issue 4
 116. Montaseri S. Effects of *Fumaria* Extract on Colic Pain in 3-16 Weeks Infants. *Iranian Journal of Neonatology IJN,* 2013;4(2):10.5.
 117. Cohen SA, Hendricks KM, Eastham EJ, Mathis RK, Walker WA. Chronic nonspecific diarrhea: a complication of dietary fat restriction. *Am J Dis Child.* 1979;133:490.
 118. Fenton TR, Harries JT, Milla PJ. Disordered small intestinal motility: a rational basis for toddlers' diarrhoea. *Gut.* 1983;24:897.
 119. Kneepkens CM, Hoekstra JH. Chronic non-specific diarrhea of childhood: pathophysiology and management. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43:375.
 120. Boehm P, Nassimbeni G, Ventura A. Chronic non-specific diarrhoea in childhood: how often is it iatrogenic? *Acta Paediatr.* 1998;87:268-71.
 121. Hoekstra JH, van den Aker JH, Hartemink R, Kneepkens CM. Fruit juice malabsorption: not only fructose. *Acta Paediatr.* 1995;8:1241.
 122. Greene HL, Ghishan FK: Excessive fluid intake as a cause of chronic diarrhea in young children. *J Pediatr* 1983;102:836.
 123. Lloyd-Still JD. Chronic diarrhea of childhood and the misuse of elimination diets. *J Pediatr* 1979;95:10.
 124. Furnell JR, Dutton PV. Alleviation of toddler's diarrhoea by environmental management. *J Psychosom Res.* 1986;30:283.
 125. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 20;8:CD007401.
 126. Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-milk allergy is

- a risk factor for the development of FGIDs in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:166
127. Erica Boettcher and Sheila E. Crowe. Dietary Proteins and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:728-736
 128. Di Lorenzo. Other Functional Gastrointestinal Disorder in Infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57 Suppl1:S36-38
 129. Saps M, et al. Post-Infectious Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr* 2008;152:812-6
 130. Hanevik K, et al. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. *BMC Gastroenterology* 2009; 9:27
 131. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-26
 132. Hyman PE, Cocjin J, Oller M. Infant Dyschezia. *Clinical Pediatrics* 2009;48:438-39
 133. Miele E, Simeone D, Marino A, Greco L, Auricchio R, Novek SJ, Staiano A. Functional gastrointestinal disorders in children: an italian prospective survey. *Pediatrics* 2004;114:73-78
 134. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, Roster A, Palsson OS, Kim SM, Whitehead WE. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2015;166:684-9
 135. Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* 1999;61:117-42
 136. Kramer EA, den Hertog-Kuijl JH, van den Broek LM, van Leengoed E, Bulk AM3, Kneepkens CM, Benninga MA. Defecation patterns in infants: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2015;100:533-6
 137. Vera Loening Baucke. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr* 2005;146:359-6
 138. Douglas A, Drossman. The Functional Gastrointestinal Disorder and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390
 139. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, Staiano A, Vandenplas Y, Benninga MA. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. *JPGN* 2014; 58(2).
 140. Corazzari E, Staiano A, Miele E, Greco L; Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Bowel frequency and defecatory patterns in children: a prospective nationwide survey. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1101-6
 141. Benninga MA, Voskuil WP, Taminiu JA. Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:448-64
 142. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2005;146:359-63
 143. Borowitz SM, Cox DJ, Tam A, Ritterband LM, Sutphen JL, Penberthy JK. Precipitants of constipation during early childhood. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16:213-8
 144. Partin JC, Hamill SK, Fischel JE, Partin JS. Painful defecation and fecal soiling in children. *Pediatrics.* 1992 Jun;89:1007-9
 145. Hyman PE, Fleisher D. Functional fecal retention. *Pract Gastroenterol* 1992; 31:29-37.
 146. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480-9
 147. Bekkali N, Hamers SL, Reitsma JB, Van Toledo L, Benninga MA. Infant stool form scale: development and results. *J Pediatr.* 2009;154:521-526
 148. Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr.* 2011;159:437-441
 149. Ghosh A, Griffiths DM. Rectal biopsy in the investigation of constipation. *Arch Dis Child.* 1998;79:266-8
 150. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:1-13
 151. Rockney RM, McQuade WH, Days AL. The plain abdominal roentgenogram in the management of encopresis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:623-7
 152. Papadopoulou A, Clayden GS, Booth IW. The clinical value of solid marker transit studies in childhood constipation and soiling. *Eur J Pediatr.* 1994;153:560-4
 153. Rosenberg AJ, Vela AR. A new simplified technique for pediatric anorectal manometry. *Pediatrics* 1983;71:240-5
 154. Aldridge RT, Campbell PE. Ganglion cell distribution in the normal rectum and anal canal. A basis for the diagnosis of Hirschsprung's disease by anorectal biopsy. *J Pediatr Surg.* 1968;3:475-90
 155. Taxman TL, Yulish BS, Rothstein FC. How useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung's disease? *Am J Dis Child.* 1986;140:881-4
 156. Rosen R, Buonomo C, Andrade R, Nurko S. Incidence of spinal cord lesions in patients with intractable constipation. *J Pediatr.* 2004;145:409-11
 157. Di Lorenzo C, Flores AF, Reddy SN, Hyman PE. Use of colonic manometry to differentiate causes of intractable constipation in children. *J Pediatr.* 1992;120:690-5
 158. Rappaport LA, Levine MD. The prevention of constipation and encopresis: a developmental model and approach. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:859-69
 159. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, Shultz-Peters S, Lockhart DK, Di Lorenzo C. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr.* 2002 Sep;141(3):410-4
 160. Candy DC, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethelene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:65-70
 161. Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgraaf MG, van Wijk MP, Bongers ME, Liem O, Benninga MA. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics* 2009;124:1108-15
 162. Van der Plas RN, Benninga MA, Taminiu JA, Büller HA. Treatment of defaecation problems in children: the role of education, demystification and toilet training. *Eur J Pediatr.* 1997 Sep;156:689-92
 163. van Dijk M, Benninga MA, Grootenhuis MA, Nieuwenhuizen AM, Last BF. Chronic childhood constipation: a review of the literature and the introduction of a protocolized behavioral intervention program. *Patient Educ Couns.* 2007;67:63-7
 164. van Dijk M, Bongers ME, de Vries GJ, Grootenhuis MA, Last BF, Benninga MA. Behavioral therapy for childhood constipation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;121:1334-41
 165. Martino AM, Pesce F, Rosati U. The effects of lactitol in the treatment of intestinal stasis in childhood. *Minerva Pediatr.* 1992;44:319-23
 166. Pitzalis G, Deganello F, Mariani P, Chiari-Testa MB, Virgili F, Gasparri R, Calvani L, Bonamico M. Lactitol in chronic idiopathic constipation in children. *Pediatr Med Chir.* 1995;17:223-6
 167. Schiller LR, Emmett M, Santa Ana CA, Fordtran JS. Osmotic effects of polyethelene glycol. *Gastroenterology.* 1988;94:933-41
 168. Candy DC, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethelene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:65-70
 169. Constipation in children and young people diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. NICE guidelines [CG99]. 2010

170. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;126:34-9
171. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998;339:1100-4
172. El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, Daoud SD. Cow's milk allergy related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:407-12
173. Irastorza I, Ibañez B, Delgado-Sanzonetti L, Maruri N, Vitoria JC. Cow's-milk - free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:171-6
174. Simeone D, Miele E, Boccia G, Marino A, Troncone R, Staiano A. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. *Arch Dis Child* 2008;93:1044-7
175. Miceli Sopo et al. Constipation and Cow's Milk Allergy: A Review of the Literature. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:40-45
176. Mihatsch WA, Högel J, Pohlandt F. Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2001;90:196-8
177. Koo WW, Hockman EM, Dow M. Palmolein in the fat blend of infant formulas: effect on the intestinal absorption of calcium and fat, and bone mineralization. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 117-22.
178. Moro G, Mosca F, Miniello V, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatr* 2003; 91(Suppl. 441): 77-9
179. Scholtens P. et al. Stool characteristics of infants receiving short-chain galactooligosaccharides and long-chain fructo oligosaccharides: A review. *World J Gastroenterol* 2014 October 7; 20(37): 13446-13452
180. Nowacki et al. Stool fatty acid soaps, stool consistency and gastrointestinal tolerance in term infants fed infant formulas containing high sn-2 palmitate with or without oligofructose: a double-blind, randomized clinical trial. *Nutrition Journal* 2014, 13:105
181. Yao M. Effects of Term Infant Formulas Containing High sn-2 Palmitate With and Without Oligofructose on Stool Composition, Stool Characteristics, and Bifidogenicity. *JPGN* 2014;59: 440-448
182. Lammi-Keefe CJ, Jensen RG: Lipids in human milk: a review: composition and fat-soluble vitamins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:172-198
183. Martin JC, Bougnoux P, Antoine JM, Lan-son M, Couet C: Triacylglycerol structure of human colostrum and mature milk. *Lipids* 1993;28:637-643
184. Innis SM, Dyer R, Nelson CM. Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants. *Lipids* 1994;29:541-545
185. Lopez-Lopez A, Lopez-Sabater MC, Campoy-Folgozo C, Rivero-Urgell M, Castellote-Bargallo. Al: Fatty acid and sn-2 fatty acid composition in human milk from Granada (Spain) and in infant formulas. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1242-1254
186. Carnielli VP, Luijendijk IH, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, Sauer PJ: Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:553-560
187. Nelson CM, Innis SM: Plasma lipoprotein fatty acids are altered by the positional distribution of fatty acids in infant formula triacylglycerols and human milk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:62-69
188. Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucas AL. The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995 Jan;20:81-90
189. Nelson SE, Frantz JA, Ziegler AA: Absorption of fat and calcium by infants fed a milk-based formula containing palm olein. *J Amer Coll Nutr* 1998, 17:327-332
190. Nelson SE, Rogers RR, Frantz JA, Ziegler EE: Palm olein in infant formulas: Absorption of fat and minerals by normal infants. *Am J Clin Nutr* 1996, 64:291-296
191. Ostrom KM, Borschel MW, Westcott JE, Richardson KS, Krebs NF: Lower calcium absorption in infants fed casein hydrolysate- and soy protein-based infant formulas containing palm olein versus formulas without palm olein. *J Am Coll Nutr* 2002, 21:564-569
192. Lucas A, Quinlan P, Abrams S, Ryan S, Meah S, Lucas PJ: Randomised controlled trial of a synthetic triglyceride milk formula for preterm infants. *Arch Dis Child* 1997, 77:F178-184
193. Ostrom KM, Borschel MW, Westcott JE, et al. Lower calcium absorption in infants fed casein hydrolysate- and soy protein-based infant formulas containing palm olein versus formulas without palm olein. *J Am Coll Nutr*. 2002; 21: 564-9
194. Koo WW, Hammami M, Margeson DP, et al. Reduced bone mineralization in infants fed palm olein-containing formula: a randomized, double-blinded, prospective trial. *Pediatrics*. 2003; 111: 1017-23
195. Lucas A, Quinlan P, Abrams S, et al. Randomised controlled trial of a synthetic triglyceride milk formula for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 77: 178-84.
196. Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, et al. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 920-7
197. Bongers ME, de Lorijn F, Reitsma JB, Groeneweg M, Taminau JA, Benninga MA. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutrition Journal* 2007;6:8
198. Lasekan JB, Jacobs J, Reisinger KS, Montalto MB, Frantz MP, Blatter MM. Lactose-free milk protein-based infant formula: impact on growth and gastrointestinal tolerance in infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50: 330-7
199. Infante et al. Modification of stool's water content in constipated infants: management with an adapted infant formula. *Nutrition Journal* 2011;10:55.
200. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr* 2000;20: 699-722
201. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004; 17: 259-275.
202. Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:701-714
203. Roberfroid M, Slavin J. Nondigestible oligosaccharides. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2000;40:461-480
204. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010; 104 Suppl 2: S1-63
205. Mortensen PB, Clausen MR. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 216:132-148
206. Chao HC, Vandenplas Y. Therapeutic effect of Novalac-IT in infants with constipation. *Nutrition* 2007; 23: 469-73
207. Lowe AJ, Dharmage SC, Allen KJ, Tang ML, Hill DJ. The role of partially hydrolyzed whey formula for the prevention of allergic disease: evidence and gaps. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Jan;9:31-41
208. Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times,

- and its role in the causation of disease. *Lancet*. 1972;2:1408-12
209. Cummings JH. Constipation, dietary fibre and the control of large bowel function. *Postgrad Med J*. 1984;60:811
 210. Williams CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics*. 1995;96:985-8
 211. Eswaran S. et al Rome Foundation Working Group. Fiber and Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:718–727
 212. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005;146:359-63
 213. Korterink J et al. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Pædiatrica* 2013. 103, pp. 365–372
 214. Petra A. et al. Stool characteristics of infants receiving short chain galactooligosaccharides and long-chain fructo oligosaccharides: A review. *World J Gastroenterol* 2014 October 7; 20(37): 13446-13452
 215. Pashankar DS, Loening-Baucke V. Increased prevalence of obesity in children with functional constipation evaluated in an academic medical center *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):377-80
 216. Misra S, Lee A, Gensel K Chronic constipation in overweight children *J Parenter Enteral Nutr*. 2006 Mar-Apr;30(2):81-4
 217. Teitelbaum JE, Sinha P, Micale M, Yeung S, Jaeger J. Obesity is related to multiple functional abdominal diseases. *J Pediatr*. 2009 Mar;154(3):444-6.
 218. Timmons BW, Leblanc AG, Carson V, et al. Systematic review of physical activity and health in the early years (aged 0-4 years). *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:773–92
 219. Driessen L. et al. Preschool Physical Activity and Functional Constipation: The Generation R Study. *JPGN* 2013;57: 768–774
 220. Chien LY, Liou YM, Chang P. Low defaecation frequency in Taiwanese adolescents: association with dietary intake, physical activity and sedentary behaviour. *J Paediatr Child Health* 2011;47:381–6
 221. Inan M, Aydinler CY, Tokuc B, et al. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health* 2007;43:700–6.
 222. Peters HP, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, et al. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut* 2001;48:435–9
 223. World Health Organization. Global Recommendation for Physical Activity on Health <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/index.html>. Accessed October 17, 2012.
 224. Borowitz SM, Cox DJ, Kovatchev B, et al. Treatment of childhood constipation by primary care physicians: efficacy and predictors of outcome. *Pediatrics* 2005;115:873–7
 225. Bongers MEJ, van Wijk MP, Reitsma JB, et al. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics* 2010;126:156–62
 226. Van Ginkel R, Reitsma JB, Bu`ller HA, et al. Childhood constipation: longitudinal follow up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003;125:357–63

COMPOSIZIONE FORMULE ANTI-REFLUSSO AR*

	APTAMIL AR1 (0-6 mesi)	APTAMIL AR2 (6-12 mesi)	BLEMIL 1 AR (0-6 mesi)	BLEMIL 2 AR (6-12 mesi)	HUMANA AR (dalla nascita)	FORMULAT PREGEL (0-6 mesi)	MELLIN AR1 (0-6 mesi)
	MILUPA	MILUPA	DMF-ORDESA	DMF-ORDESA	HUMANA	DICOFARM	MELLIN
	100 ml al 13,2%	100 ml al 14,2%	100 ml al 13,5%	100 ml al 14,5%	100 ml al 13,2%	100 ml	100 ml al 13,2%
Valore energetico (Kcal-KJ)	66-275	68-285	66-276	69-289	65-270	65-274	66-275
Proteine N x 6,25 (g)	1,6	1,6	1,5	2	1,4	1,6	1,6
sieroproteine/caseina	20/80	20/80	60/40	60/40	56/44	60/40	20/80
idrolizzato proteico	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Lipidi (g)	3,5	3,2	3,6	3,2	3,1	3	3,5
monoinsaturi (g)	1,3	1,2	non disp.	non disp.	1,3	1	1,3
saturi (g)	1,5	1,4	non disp.	non disp.	1,1	1	1,5
acido palmitico (mg)	/	/	/	/	/		/
beta palmitato (% di beta palmitato)	/	/	/	/	/	INFAT (R) (beta-palmitato, % non disp.)	/
polinsaturi (g)	0,6	0,5	non disp.	non disp.	0,6	0,8	0,6
LA (mg)	466	430	596	546	569	481	466
AA (mg)	12	6,1	7	6,4		17,8	12
ALA (mg)	86	79	50	45	81	59	86
DHA (mg)	6,7	6,1	7	6,4		9,3	6,7
EPA (mg)	1,4	1,3	/	/	/	/	1,4
MCT	/	/	/	/	/	/	/
Carboidrati (g)	6,8	8	6,4	7,6	7,5	7,8	6,8
Oligosaccaridi (g)	0,4	0,4	1,2	0,4	0,5	non disp.	0,4
GOS/FOS	NO	NO	GOS 0,8	GOS 0,45	NO	FOS 0,3	NO
Lattosio (g)	6	6,8	5,77	6,75	5,2	4,2	6
Addensanti							
Amido (g)	NO	NO	NO	NO	NO	SI amido di mais pregelatinizzato (non disp.)	NO
Farina di semi di carruba (g)	SI (0,4)	SI (0,4)	SI (0,5)	SI (0,45)	0,5	NO	SI (non disp.)
Minerali							
Calcio (mg)	77	79	66	73	59	60	77
Fosforo (mg)	43	44	36	48	33	40	43
Ca/P	1,8	1,8	1,8	1,5	1,8	1,5	1,8
Ferro (mg)	0,68	1,3	0,7	1,2	0,6	0,7	0,68
Vitamine							
Vitamina D (mcg)	1,2	1,4	1	1,2	1,1	1,3	1,2
Vitamina K (mcg)	4,5	5,2	5,4	5,8	5,9	7,5	4,5
Nucleotidi (mg)	3,22	3,22	2,92	2,92	NO	2,9	2,77
citidina 5 monoP (mg)	1,1	1,1	1,09	1,12		non disp.	1,1
uridina 5 monoP (mg)	0,77	0,77	0,88	0,87		non disp.	0,77
adenosina 5 monoP (mg)	0,67	0,67	0,41	0,41		non disp.	0,67
guanosina 5 monoP (mg)	0,23	0,23	0,27	0,26		non disp.	0,23
inosina 5 monoP (mg)	0,45	0,45	0,27	0,26		non disp.	/
L. reuteri (DSM17938)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
B. infantis	NO	NO	NO	SI (non specificato)	NO	NO	NO
L. rhamnosus	NO	NO	NO	SI (non specificato)	NO	NO	NO

* Sono riportate sole le formule AR con indicazione "reflusso gastroesofageo"

MELLIN AR2 (6-12 mesi)	NIDINA AR1 (0-6 mesi)	NIDINA AR plus (4-12 mesi)	NOVALAC REFLUX (0-12 mesi)	NOVALAC AR1 (0-6 mesi)	NOVALAC AR2 (6-12 mesi)	PLASMOM AR1 (0-6 mesi)	PLASMOM AR2 (6-12 mesi)
MELLIN	NESTLE'	NESTLE'	MENARINI	MENARINI	MENARINI	PLASMOM	PLASMOM
100 ml al 14,2%	100 ml al 13,1%	100 ml al 13,5%	100 ml al 13%	100 ml al 13%	100 ml al 13%	100 ml al 13,5%	100 ml al 14%
68-285	67-281	67-280	63,6-265,8	65,9-275,9	64,4-270	68-286	69-288
1,6	1,3	1,5	1,6	1,6	1,4	1,5	1,6
20/80	NO	NO	NO	20/80	20/80	57/43	50/50
NO	IDR. PARZIALE	IDR. PARZIALE	IDR. PARZIALE	NO	NO	NO	NO
3,2	3,4	3,1	3,3	3,3	3	3,6	3,4
1,2	non disp.	non disp.	0,8	0,9	0,8	2,1	2,2
1,4	non disp.	non disp.	1,6	1,5	1,4	1	0,7
/	/	/	/	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/	/	/
0,5	non disp.	non disp.	0,7	0,7	0,6	0,6	0,5
430	536	460	600	600	600	540	434
6,1	/	/	/	/	/	/	/
79	65	60	54,6	61,1	54,6	49	39
6,1	/	/	/	/	/	/	/
1,3	/	/	/	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/	/	/
8	7,8	8,3	6,8	7,4	7,9	7,2	7,7
0,4	non disp.	non disp.	0,4	non disp.	non disp.	0,4	0,4
NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
6,8	5,1	5,4	2,4	5,9	4	5,8	6
NO	SI amido precotto di patata (2,7)	SI amido precotto di patata (2,9)	SI amido di tapioca, di cui 20% amilosio e 80% amilopectina (0,2)	SI amido di mais (1,6)	SI amido di mais (1,6)	NO	NO
SI (non disp.)	NO	NO	SI (0,4)	NO	NO	SI (non disp.)	SI (non disp.)
79	46	53	59,8	65	82,6	47	75
44	25,6	32	44,2	47,5	46,8	35	47
1,8	1,8	1,6	1,35	1,36	1,76	1,3	1,6
1,3	0,69	0,75	0,8	0,8	0,8	1,2	1,2
1,4	0,9	1,1	1	1	1,1	1,3	1,2
5,2	5,8	4,2	3,9	3,9	3,9	10	7,4
2,77	2	non disp.	NO	NO	NO	3,1	3,1
1,1	non disp.	non disp.				1,5	1,5
0,77	non disp.	non disp.				0,5	0,5
0,67	non disp.	non disp.				0,6	0,6
0,23	non disp.	non disp.				0,2	0,2
/	non disp.	non disp.				0,3	0,3
NO	SI (130 10^6)	SI (130 10^6)	NO	NO	NO	NO	NO
NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

COMPOSIZIONE FORMULE ANTI-COLICA AC

	APTAMIL CONFORMIL PLUS (dalla nascita)	BLEMIL AC (0-12 mesi)	HUMANA ANTICOLICA POLVERE (0-12 mesi)	HUMANA ANTICOLICA LIQUIDO (0-12 mesi)
	MILUPA	ORDESA	HUMANA	HUMANA
	100 ml al 13,7%	100 ml al 14%	100 ml al 13,5%	100 ml
Valore energetico (Kcal-KJ)	66-275	66-278	68-285	68-285
Proteine N x 6,25 (g)	1,5	1,7	1,7	1,8
sieroproteine/caseina	NO	100/0	NO	NO
idrolizzato proteico	IDR. PARZIALE	IDR. PARZIALE	IDR. PARZIALE	IDR. PARZIALE
Lipidi (g)	3,4	3,2	3,6	3,6
monoinsaturi (g)	1,3	non disp.	1,3	1,2
saturi (g)	1,5	non disp.	1,9	2
acido palmitico (mg)	/	/	/	1011
beta palmitato (% di acido palmitico)	BETAPOL™** (41% betapalmitato)	"apporta un'alta percentuale di beta-palmitato" 30%	LIPOMILK®§ (frazione lipidica latte ad elevato contenuto di β-palmitato)	LIPOMILK®§ (frazione lipidica latte ad elevato contenuto di β-palmitato)
polinsaturi (g)	0,5	non disp.	0,5	0,4
LA (mg)	418	/	401	352
ALA (mg)	84	/	59	51
AA (mg)	11	6	7,3	7,2
DHA (mg)	6,4	6	7,3	7,2
EPA (mg)	1,4	/	/	/
MCT	/	/	/	/
Carboidrati (g)	7,2	7,7	7	6,9
Lattosio (g)	2,7	3,85	0,4	0,3
Oligosaccaridi (g)	0,6	0,7	0,5	0,5
GOS/FOS	9 a 1	FOS 0,4	GOS 0,5	GOS 0,5
Addensanti				
Amido (g)	amido di patata, amido di mais (1,5)	NO	NO	NO
Farina di semi di carruba (g)	NO	SI (0,3)	NO	NO
Minerali				
Calcio (mg)	49	63	61	61
Fosforo (mg)	27	35	34	34
Ca/P	1,8	1,8	1,8	1,8
Ferro (mg)	0,54	0,7	0,7	0,7
Magnesio (mg)	5,5	6,3	6,2	6,2
Vitamine				
Vitamina D (mcg)	1,2	1,1	1,1	1,1
Vitamina K (mcg)	4,1	5,6	5,1	5,7
Nucleotidi (mg)	3,22	3	1,7	1,7
citidina 5 monoP	1,1	1,13	0,6	0,6
uridina 5 monoP	0,77	0,91	0,4	0,4
adenosina 5 monoP	0,67	0,42	0,4	0,4
guanosina 5 monoP	0,23	0,28	0,1	0,1
inosina 5 monoP	0,45	0,28	0,2	0,2
L. reuteri (DSM17938)	NO	NO	NO	NO
B. bacterium BB-12	NO	NO	NO	NO

* BETAPOL™: trigliceridi derivati da oli vegetali; § LIPOMILK® : lipidi derivati da frazione latte

MILTINA NP (0-12 mesi)	NIDINA ANTI-COLICA (0-12 mesi)	NOVALAC AC1 (0-6 mesi)	NOVALAC AC2 (6-12 mesi)	PLASMON LENILAC 1 (0-6 mesi)	PLASMON LENILAC 2 (6-12 mesi)
MILTE	NESTLE'	MENARINI	MENARINI	PLASMON	PLASMON
100 ml	100 ml al 13,1%	100 ml al 13%	100 ml al 13%	100 ml al 13,5%	100 ml al 14%
68-285	67-280	65,8-275,5	64,4-270	68-285	69-288
1,6	1,3	1,4	1,4	1,4	1,5
NO	NO	55/45	20/80	50/50	50/50
IDR. PARZIALE	IDR. PARZIALE	NO	NO	NO	NO
3,6	3,4	3,3	3	3,6	3,4
1,1	non disp.	0,9	0,8	1,9	1,8
2	non disp.	1,5	1,4	1,1	1,1
1011	/	/	/	/	/
non disp.	/	/	/	non disp.	non disp.
0,5	non disp.	0,7	0,6	0,6	0,6
421	536	600	600	540	504
51	65,4	59,8	54,6	65	60
7,2	7,9	/	/	/	/
7,2	7,9	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/
7,1	7,9	7,5	7,9	7,2	7,7
0,3	2,7	3,1	4	2,8	2,8
0,5	non disp.	non disp.	non disp.	0,7	0,7
GOS 0,5	NO	NO	NO	GOS 0,7	GOS 0,7
NO	NO	NO	NO	SI amido di mais (1,6)	SI amido di mais (1,6)
NO	NO	NO	NO	NO	NO
61	45,2	50,7	82,6	47	75
34	25,1	31,2	46,8	33	48
1,8	1,8	1,62	1,76	1,4	1,5
non disp.	0,68	0,8	0,8	0,8	1,2
non disp.	6,5	5,9	5,9	4,6	7,7
1	0,89	1	1,1	1,2	1,2
5,7	5,8	3,9	3,9	9	7,4
1,7	1,9	NO	NO	3,1	3,1
0,6	non disp.			1,5	1,5
0,4	non disp.			0,5	0,5
0,4	non disp.			0,6	0,6
0,1	non disp.			0,2	0,2
0,2	non disp.			0,3	0,3
NO	SI (130 10 ⁶ /UFC)	NO	NO	NO	NO
NO	NO	NO	NO	NO	NO

COMPOSIZIONE FORMULE ANTI-STIPSI AS

	APTAMIL CONFORMIL PLUS	BLEMIL AS (6-12 mesi)	EVEIL AS	FORMULAT 1 polvere/ liquido (0-6 mesi)	FORMULAT 2 polvere (6-12 mesi)	FORMULAT 2 liquido (6-12 mesi)
	MILUPA	ORDESA	LACTALIS	DICOFARM	DICOFARM	DICOFARM
	100 ml al 13,7%	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Valore energetico (Kcal-KJ)	66-275	non disp.	68-285	68-285	69-290	69-290
Proteine N x 6,25 (g)	1,5	non disp.	1,8	1,5	1,4	1,4
sieroproteine/caseina	NO	60/40	60/40	60/40	60/40	60/40
idrolizzato proteico	IDR. PARZIALE	NO	NO	NO	NO	NO
Lipidi (g)	3,4	non disp.	3,5	3,4	3,1	3,1
monoinsaturi (g)	1,3	non disp.	non disp.	1,01	0,9	1,1
saturi (g)	1,5	non disp.	non disp.	1,01	1,4	1,6
acido palmitico (mg)	/	/	/	/	/	/
beta palmitato (% di a. palmitico)	BETAPOL™** (41% betapalmitato)	BETAPOL™ (45% betapalmitato)	/	INFAT*® (45 %beta palmitato)	INFAT® (45% beta palmitato)	INFAT® (beta palmitato 45%)
polinsaturi (g)	0,5	non disp.	non disp.	0,9	0,5	0,35
LA (mg)	418	/	/	/	315	345
ALA (mg)	84	/	/	/	40	41
AA (mg)	11	/	/	18	/	/
DHA (mg)	6,4	/	/	9,5	15,8	15,8
EPA (mg)	1,4	/	/	/	/	/
MCT	/	/	/	/	/	/
Carboidrati (g)	7,2	non disp.	7,4	7,8	8,8	8,8
Lattosio (g)	2,7	non disp.	7,4	4	4,4	4,4
Oligosaccaridi (g)	0,6	non disp.	non disp.	0,3	0,4	0,36
GOS/FOS	9 a 1		NO	0 a 10	0 a 10	0 a 10
Addensanti						
Amido (g)	amido di patata, amido di mais (1,5)	NO	NO	NO	NO	NO
Farina di semi di carruba (g)	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Minerali						
Calcio (mg)	49	non disp.	65	61	72	72
Fosforo (mg)	27	non disp.	43	41	40	40
Ca/P	1,8	non disp.	1,51	1,5	1,8	1,8
Ferro (mg)	0,54	non disp.	non disp.	00.07	1	1
Magnesio (mg)	5,5	non disp.	non disp.	05.04	7,1	7
Vitamine						
Vitamina D (mcg)	1,2	non disp.	non disp.	1,4	1,4	1,4
Vitamina K (mcg)	4,1	non disp.	non disp.	7,3	7,5	7,5
Nucleotidi (mg)	3,44	non disp.	NO	2,9	NO	NO
citidina 5 monoP	1,1					
uridina 5 monoP	0,77					
adenosina 5 monoP	0,67					
guanosina 5 monoP	0,23					
inosina 5 monoP	0,45					
L. reuteri (DSM17938)	NO	NO	NO	NO	NO	NO
B. bacterium BB-12	NO	NO	13,5 X 10 ⁶ UFC	NO	NO	NO

* BETAPOL™ e INFAT® : trigliceridi derivati da oli vegetali; S LIPOMILK® : lipidi derivati da frazione latte

HUMANA ANTICOLICA** POLVERE (0-12 mesi)	HUMANA ANTICOLICA** LIQUIDO (0-12 mesi)	MILTINA NP (0-12 mesi)	NIDINA ANTI-COLICA** (0-12 mesi)	NOVALAC AS1 (0-6 mesi)	NOVALAC AS2 (6-12 mesi)	PLASMON LENILAC 1 (0-6 mesi)	PLASMON LENILAC 2 (6-12 mesi)
HUMANA	HUMANA	MILTE	NESTLE'	MENARINI	MENARINI	PLASMON	PLASMON
100 ml al 13,5%	100 ml	100 ml	100 ml al 13,1%	100 ml al 13%	100 ml al 13%	100 ml al 13,5%	100 ml al 14%
68-285	68-285	68-285	67-280	66-276,4	63,5-266,2	68-285	69-288
1,7	1,8	1,6	1,3	1,4	1,4	1,4	1,5
NO	NO	NO	NO	60/40	60/40	50/50	50/50
IDR. PARZIALE	IDR. PARZIALE	IDR. PARZIALE	IDR. PARZIALE	NO	NO	NO	NO
3,6	3,6	3,6	3,4	3,3	3	3,6	3,4
1,3	1,2	non disp.	non disp.	0,9	0,8	1,9	1,8
1,9	2	non disp.	non disp.	1,5	1,5	1,1	1,1
/	1011	/	/	/	/	/	/
LIPOMILK [®] (55% beta-palmitato)	LIPOMILK [®] (55% betapalmitato)	non disp.	/	/	/	non disp.	non disp.
0,5	0,4	/	non disp.	0,7	0,6	0,6	0,6
401	352	/	536	600	500	540	504
59	51	/	65,4	59,8	52	65	60
7,3	7,2	7,2	7,9	/	/	/	/
7,3	7,2	7,2	7,9	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/	/	/
/	/	/	/	/	/	/	/
7	6,9	7,1	7,9	7,6	7,7	7,2	7,7
0,4	0,3	0,3	2,7	7,6	7,7	2,8	2,8
0,5	0,5	0,5	non disp.	non disp.	non disp.	0,7	0,7
10 a 0	10 a 0	10 a 0	NO	NO	NO	10 a 0	10 a 0
NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI amido di mais (1,6)	SI amido di mais (1,6)
NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
61	61	61	45,2	50,7	82,6	47	75
34	34	34	25,1	26	42,9	33	48
1,8	1,8	1,8	1,8	1,95	1,92	1,4	1,4
0,7	0,7	non disp.	0,68	0,8	0,8	0,8	1,2
6,2	6,2	non disp.	6,5	8,5	8,5	4,6	7,7
1,1	1,1	non disp.	0,89	1,1	1,1	1,2	1,2
5,1	5,7	non disp.	5,8	3,9	3,9	9	7,4
1,7	1,7	1,7	1,9	NO	NO	3,1	3,1
0,6	0,6	non disp.	non disp.			1,5	1,5
0,4	0,4	non disp.	non disp.			0,5	0,5
0,4	0,4	non disp.	non disp.			0,6	0,6
0,1	0,1	non disp.	non disp.			0,2	0,2
0,2	0,2	non disp.	non disp.			0,3	0,3
NO	NO	NO	SI (130 10 ^{^6} /UFC)	NO	NO	NO	NO
NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

** Formule con indicazione "disturbi gastrointestinali minori quali coliche gassose e stipsi"

SINTESI DELLE EVIDENZE. RIGURGITO

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
ESPGHAN -NASPGHAN 2009	si	si	si	buona qualità metodologica
NICE 2015	si	si	Grading delle evidenze ma non delle raccomandazioni	buona qualità metodologica
EAACI 2014	Si	Si	Si	Buona qualità metodologica
BSACI 2014	Manca la multiprofessionalità	Si	Si	Buona qualità metodologica

AMSTAR												
Revisione Sistematica	1. E' stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. E' stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. E' stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. E' stato dichiarato il conflitto di interessi?	TOTALE
Vandenplas 2015 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Psaila 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	10
Urbańska 2014	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	5
Tighe 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	10
ESCLUSE												
Hegar 2013 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Marco 2014 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vandenplas 2014 (non RS)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2

Assessment risk of bias							
Studio	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias	Valutazione metodologica complessiva
Vandenplas 2014	basso rischio	basso rischio	basso rischio	basso rischio	alto rischio . Il 28% non effettuò il challenge con formula standard	diagnosi iniziale di APLV fatta solo sui sintomi	qualità moderata
Vandenplas 2008							studio in aperto
Terrin 2013							studio osservazionale prospettico
Bergmann 2014	population-based prospective cohort study						moderata/buona qualità metodologica

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
Vandenplas 2014	RCT	72 bambini >6 mesi con sintomatologia sospetta per CMPA	somministrazione di idrolisato spinto di caseina con o senza aggiunta di ispessente	Valutare l'efficacia delle due formulazioni di idrolisato , globalmente su sintomi respiratori, gastrointestinali e dermatologici Valutati tramite uno score che poteva variare da 0 a 36. Valutare l'accettabilità della formula di caseina al 90% dei pazienti	dati antropometrici, tempo di pianto, rigurgito, sintomi respiratori	1 mese seguito da challenge con formula standard	da 14.1 (±3.5) ridotto di -7.7±5.5 nel gruppo con idrolisato non ispessito . Da 14.1 (±3.6) ridotto di 7.7 nel gruppo con idrolisato ispessito. Riduzione del rigurgito. Per il rigurgito riduzione dello score da 6.4` 3.2 to 2.8` 2.9; p < 0.001)
Vandenplas 2008	Studio in aperto	30 bambini di età tra 3 settimane e 3 mesi con rigurgito >4 volte al dì e > 2 w+ sintomi come irritabilità, rifiuto del cibo e arching	Utilizzo del Multicare AR Bed	Valutare le modifiche della posizione del corpo sulla frequenza del rigurgito. Sull'incidenza del reflusso acido e i suoi sintomi valutati mediante lo score del I-GERQ-R		una settimana	dati disponibili solo su 22/30 bambini arruolati. La posizione a 40° mediante utilizzo del Multicare AR Bed riduce la frequenza del rigurgito nel 63% dei bambini arruolati. Precisamente lo score passa da una media di 6.5 rigurgiti a 2.59 (p<0.001)
Terrin 2012	studio di coorte	274 bambini VLBW con età gestazionali tra le 24 e le 32 w- 91 esposti alla ranitidina e 183 non esposti	utilizzo della ranitidina durante la degenza in NICU per sospetto MRGE, stress induced malattia peptica	frequenza di infezioni tra le due coorti esposte o non esposte alla ranitidina	frequenza di NEC, mortalità, degenza ospedaliera		34,7 dei 91 esposti e 18 (9,8%) dei 183 non esposti sviluppano infezioni. OR 5.5 (IC 95% 2.9-10.4) p < 0.01-
Bergmann 2014	prospettico in aperto non controllato	6208 bambini di età < 6 mesi allattati completamente o prevalentemente con formula	Dieta + riesposizione a PLV in pazienti che non rispondono alle corrette terapie per coliche infantili, rigurgito, stipsi (diagnosi con criteri validati)	prevalenza APLV tra pazienti con coliche rigurgito e stipsi funzionale		persistenza dei sintomi in base ai criteri diagnostici	8/ 6208 bambini rispondevano ai criteri diagnostici e tutti hanno risposto alle corrette terapie. Nessuno è stato sottoposto a iter diagnostico per APLV.

Quesito	Linea Guida ESPGHAN 2009	Linea Guida NICE 2015	Vandenplas 2015	Psaila 2014	Tighe 2014	Urbańska 2014
Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?	puo' essere l'unico sintomo di APLV-trial di 2- w con idroisato o miscela ammino acidi	considerarla solo in bambini con atopia o con familiarità per allergia	Da considerare in alcune condizioni (non indicate priorità). 2-4 w di trial diagnostico	///	///	///
Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?	trial di 2 w di dieta priva di PLV alla madre che allatta	non vi sono evidenze	///	///	///	///
Sono utili i latti formulati anti-rigurgito, le formule parzialmente o quelle estesamente idrolisate?	riducono la frequenza di rigurgito ma non il Reflux index	riducono la frequenza del reflusso	Utili le formule anti-rigurgito nel ridurre sintomi e discomfort ma non diminuisce il reflusso (NASPGHAN-ESPGHAN 2009, Lightdale 2013, Vandenplas 2013). Idrolisati con diagnosi di APLV	///	///	///
Sono utili i prodotti "addensanti"? Possono comportare un eccessivo intake calorico?	producono un elevato intake energetico rispetto ai latti AR	si	I cereali comportano un maggiore intake calorico. Altri addensanti danno meteorismo. > Tempo di svuotamento gastrico > rigurgiti (NASPGHAN-ESPGHAN 2009)	///	Miglioramento con Medigel 1% nel gruppo placebo in 6 mesi di follow up (Carroccio 1994)	///
Qual è il ruolo della terapia farmacologica?	nessuno	solo uso di alginato se vi è marcato distress associato a reflusso	///	///	Evidenze di efficacia deboli e contrastanti sull'alginato (Buts 1987; Miller 1999) nel reflusso funzionale, ma sono studi con bassa N e breve follow-up. Nessuna efficacia dei PPI (Orenstein. Off label < 12 mesi) o anti-H2 (nessun RCT). Non raccomandato il domperidone per gli eventi avversi cardiaci (EMA 2014)	///
Qual è il ruolo della terapia dietetica?	trial con idrolisati nei soggetti che non rispondono a modifiche del volume dei pasti o uso di latti AR	Non c'è nessuna evidenza di rilevanza clinica o positive valutazioni costo-efficacia	pHF addensate più efficaci delle formule addensate (Vandenplas 2013). < rigurgiti con pHF (Billeaud 1990)	///	///	///
Qual è il ruolo dei supplementi?	"		L. Reuteri diminuisce il rigurgito (Indrio 2014) e accelera lo svuotamento gastrico (Indrio 2011)	///	///	Dai pochi trial condotti, il L. reuteri sembra avere un effetto preventivo su rigurgito e coliche. In questi trial spesso manca una corretta diagnosi del disordine sulla base dei criteri di Roma III
Qual è il ruolo degli accorgimenti posturali?	raccomandata la posizione supina	raccomandata la posizione supina per rischio SIDS	No Trendelenburg (Moon 2011) e posizione laterale (Loots 2013). Utili letti anti-rigurgito a 40-50° (Vandenplas 2010)	RS su NNS in pretermine e bambini di basso peso. 2 selezionati, ma nessuno studio incluso. Nessuna raccomandazione possibile. Nessun evento avverso.	///	///
Qual è l'evoluzione della malattia?	si risolve spontaneamente tra 12-14 mesi nella maggioranza dei bambini	si risolve nel 90% entro i 12 mesi	///	///	///	///

SINTESI DELLE EVIDENZE. SINDROME DEL VOMITO CICLICO

Linea Guida		Valutazione metodologica		
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
NASPGHAN 2008	si	ricerca solo su PubMed	si	si tratta di un Consensus Report

AMSTAR												
Revisione Sistemática	1. E' stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. E' stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. E' stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. E' stato dichiarato il conflitto di interessi?	TOTALE
Tan 2014 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bashashati 2013 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Lee 2012	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
Lucarelli -EJP 2000	Studio in aperto	8 bambini di età media anni 8 (range 3-13) con diagnosi di CVS da 2 anni	SPT, e ricerca IgE specifiche per PLV, bianco d'uovo, soia	risoluzione dei sintomi dopo dieta di eliminazione di 6-8 settimane		6 mesi	riesposizione in DBPC in 7/8 con ricomparsa dei sintomi in 2 dopo 24-48 ore in 5 dopo 5-10 giorni
Fizpatrick 2007	studio osservazionale	51 bambini con diagnosi di CVS	intervista telefonica alle famiglie	persistenza del disturbo, altri sintomi associati	utilità di aver una diagnosi in positivo del disturbo per le famiglie		41 famiglie partecipano all'intervista. 60%risoluzione dei sintomi. 42% di quelli sintomatici ha cefalea e 37% dolori addominali
ESCLUSO							
Drumm 2012	Studio osservazionale prospettico	30 bambini di età media di 9,15 anni (range 3.15-15.7) con diagnosi di CVS	Utilizzo di Questionario	Valutare la storia naturale del CVS-valutare le caratteristiche psicosociali alla diagnosi	ricoveri ospedalieri-viste presso il GP	9 mesi	solo 22/30 completano il follow up con interviste e questionari a 9 mesi. 17/22 (73,7%) continuano ad avere vomito a 9 mesi. Riduzione delle visite in PS e da GP dopo la diagnosi in positivo di CVS

Quesito	Linea Guida NASPGHAN 2008	Lee 2012	Bashashati 2013	Tan 2014
Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?	Segnalato solo un piccolo studio 8 pazienti con allergia a soia, albume (57)	///	///	///
Qual è il ruolo della terapia farmacologica?	Basata su studi in aperto e retrospettivi. Farmaci da usare in profilassi (ciproptadina, amitriptilina) e in acuto triptanici destrosio ev, ondansetron	Terapia dell'attacco acuto: Ondansetron EV, chlorpromazine or lorazepam. <u>alfa-bloccanti</u> (dexmedetomidina e clonidina) Profilassi. Riduzione della <u>frequenza degli attacchi</u> . < 5 anni: ciproptadina (-83% in un trial con 6 pz.); > 5 anni: amitriptilina. 2° linea: propanololo, utilizzato nella profilassi dell'emicrania = 86.8%; L-carnitina e+CoQ10 + ciproptadina => 75%	Terapia dell'attacco acuto: Profilassi. Riduzione della <u>frequenza degli attacchi</u> : antidepressivi triciclici = 67.6%; propanololo, utilizzato nella profilassi dell'emicrania = 86.8%; fenobarbital = completa risoluzione 78.6%. 2° linea: L-carnitina e+CoQ10	Terapia dell'attacco acuto: Correggere lo squilibrio idroelettrolitico. ondansetron EV (Li 2000). <u>ambiente tranquillo e con poca luce</u> . Sedazione con ansiolitici (clorpromazina, lorazepam) <u>alfa bloccanti</u> (Khasawinah 2003, Palmer 2005, Abraham 2011) efficaci in un piccolo numero di pazienti. IPP e anti H2 in caso di episodi frequenti e prolungati. Profilassi. Remissione anche senza profilassi. (Lee 2012) <u>Riduzione della frequenza degli attacchi</u> : antidepressivi triciclici = 67.6% (Li 2008, Andersen 1997); propanololo (Li 2008, Haghghat 2007), utilizzato nella profilassi dell'emicrania = 86.8%; fenobarbital = completa risoluzione 78.6%. 2° linea: L-carnitina e+CoQ10 +/- ciproptadina (haghghat 2007, Van Calcar 2002, Mc Loughlin 2004, Boles 2011), eritromicina ed estrogeni (Li 2008)
Qual è il ruolo della terapia dietetica?	Evitare alimenti trigger come cioccolato, formaggio, sodio monoglutamato. Evitare eccessivo apporto calorico. Supplementazione di carboidrati per le crisi indotte dal digiuno: extrasnacks	Alcuni alimenti possono essere <u>fattori trigger</u> per le crisi (es. formaggi, caffeina, glutammato)	Alcuni alimenti possono essere fattori trigger per le crisi (es. formaggi, caffeina, glutammato)	Alcuni alimenti possono essere fattori trigger per le crisi (es. formaggi, caffeina, glutammato)
Qual è il ruolo dei supplementi?	///	///	///	///
Qual è il ruolo dello stile di vita?	Rassicurazione e guida anticipatoria. Sonno regolare, evitare il digiuno, valutare il ruolo trigger dell'esercizio, evitare situazioni stressanti. Terapia dietetica, trattamento dell'emicrania, esercizio ed alimentazione regolare. Limitare o evitare la caffeina	///	Evitare o gestire i <u>fattori trigger</u> : alimenti, stress, infezioni, ciclo mestruale (Hejazi,2011; Pareeketal.,2007).	Evitare o gestire i <u>fattori trigger</u> : alimenti, stress, infezioni, ciclo mestruale (Hejazi,2011; Pareeketal.,2007). Importante il sonno (efficace nel 46.2%. Lee 2012). <u>Psicoterapia</u> per gestire eventi stressanti. <u>Psicoterapia</u> (no rif.) e biofeedback (case report Slutsker 2010)
Qual è la possibile evoluzione?		61% delle forme infantili si risolve nell'adolescenza (Fitzpatrick 2007)	///	Prognosi variabile: alcuni <u>guariscono</u> durante l'adolescenza, altri manifestano <u>emicrania</u> in età adulta ed in alcuni la <u>sintomatologia persiste</u> (Dignan 2001)
Future prospettive?		Gli studi inclusi nella revisione sono retrospettivi, non ci sono RCT. Sono necessari <u>studi prospettici</u> ed RCT per ottimizzare gli interventi terapeutici	<u>Prospettive di ricerca-fisiopatologia (finalizzata alla terapia)</u> : pathway neurologico (centrale, periferico o misto), fisiopatologia delle ciclicità, possibili differenze tra pz. pediatrici ed adulti, possibile analogie con l'emicrania, genetica, dati dagli studi sulla marujiana	La frequente presenza di alterazioni EEG durante le crisi, che regrediscono nei periodi di benessere, costituiscono un outcome di ricerca

SINTESI DELLE EVIDENZE. COLICHE DEL LATTANTE

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
DRACMA 2010	Sì	Sì	Utilizzo sistema GRADE	Buona qualità metodologica
NIAID 2010	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
CONSENSUS 2013 (Shamir et al.)				
EAACI 2014	Sì	Sì	Sì	Buona qualità metodologica
ESCLUSE				
NICE 2011	Sì	Sì	Grading delle evidenze	Manca il grading delle raccomandazioni

AMSTAR												
Revisione Sistemica	1. E' stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. E' stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. E' stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. E' stato dichiarato il conflitto di interessi?	TOTALE
Vandenplas 2015 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Iacovu 2012	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	5
Hall 2011	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	5
Dobson 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Perry 2011	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	8
Bennett 2013	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	9
Anabrees 2013	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	9
Sung 2013	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	9
Urbańska 2014	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	5
Sung 2015 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
ESCLUSE												
Marco 2014 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vandenplas 2014 (non RS)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Nocerino 2015 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Studio	Assessment risk of bias							Valutazione metodologica complessiva
	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias		
Çetinkaya 2012							studio in aperto	
Montaseri 2013	basso rischio	non ben descritta -rischio intermedio	rischio intermedio	17% della popolazione arruolata non completa lo studio-Alto rischio	non ben descritti gli outcome, non calcolata la numerosità campionaria-alto rischio	Dario dei sintomi riportato dai genitori	bassa qualità metodologica	
Kianifar 2014	basso rischio	rischio intermedio	basso rischio	3 persi al follow up, 2 non complianti	Alto rischio	Includono anche bambini di età = 4 mesi.	moderata qualità metodologica	
Bergmann 2014	population-based prospective cohort study						moderata/buona qualità metodologica	
Indrio 2014	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	38 tra non complianti e persi al follow up gruppo trattato; 48 nel gruppo placebo. Totale 88 pazienti, persa 16%. Analisi per protocollo	Alto rischio	Alto rischio. Diario dei sintomi compilato dai genitori	Moderata qualità metodologica	
Sung 2014	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	24% tra persi al follow up e non complianti- Alto rischio	Basso rischio	Diario compilato dai genitori, ma con diario dei sintomi validato. Rischio intermedio	Moderata qualità metodologica	
Chau 2015	basso rischio	basso rischio	basso rischio	3 persi al follow up. Basso rischio		diari dei sintomi tenuti dai genitori		
Savino 2015	Basso rischio	Alto rischio	Alto rischio	8 persi al follow up tra i due gruppi	Basso rischio	Diario compilato dai genitori, possibile interferenza utilizzo Vitamina D. Non è riportata la durata delle coliche per cui non è possibile fare una correlazione con i risultati	Bassa qualità metodologica	

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
Çetinkaya 2012	Studio in aperto	40 bambini tra 2 e 6 settimane con coliche arruolati in cliniche della Turchia. 20 randomizzati al trattamento e 20 come controllo	massaggio dell'addome con lavanda diluita in olio di mandorla all'inizio della crisi	durata media del pianto settimanale tra i 2 gruppi		5 settimane	trattati : da 13.28 ±2.84 a 6,27±2.16 (ore /settimana)- Controlli da 13.35±2.53 a 13.37±2.52
Montaseri 2013	RCT	60 bambini tra 3 e 16 settimane con coliche	Estratto di un'erba (Fumaria) con proprietà antispastiche tre volte al dì per una settimana	riduzione del pianto		una settimana	Durata pianto 1-3 ore Trattati 8% vs controlli 46% Durata pianto >3 ore: trattati 0% vs controlli 21%. p<0.001
Kianifar 2014	RCT	50 bambini con colica tra i 15 e 120 giorni di vita, 26 al gruppo trattato, 24 al placebo	Somministrazione di un simbiotico + FOS per 30 giorni o placebo	riduzione del 50% della durata media di pianto giornaliero	risoluzione di sintomi -riduzione del 90% del pianto giornaliero	30 giorni	outcome primario: trattati 87%, placebo 46%. NNT 2.5, outcome secondario: trattati 56% vs 36%. NNT 5.5
Chau 2015	RCT	52 bambini di età media di 41 giorni allattati al seno. 24 nel gruppo trattato e 28 nel gruppo di controllo	L.Reuteri 10 CFU nei trattati o placebo per 21 giorni	riduzione della durata media del pianto da t0 a t21 < a 3 ore/die	n. di responder a 7-14-21 giorni (riduzione della durata media del pianto giornaliero ≥50% rispetto al tempo 0	21 giorni	Durata trattati: 1719 ±750 minutes [29' 13 hours]. Placebo 2195 ± 764 minutes [37' 13 hours], P = .028;
Bergmann 2014	prospettico in aperto non controllato	6208 bambini di età < 6 mesi allattati completamente o prevalentemente con formula	Dieta + riesposizione a PLV in pazienti che non rispondono alle corrette terapie per coliche infantili, rigurgito, stipsi (diagnosi con criteri validati)	prevalenza APLV tra pazienti con coliche rigurgito e stipsi funzionale		persistenza dei sintomi in base ai criteri diagnostici	8/ 6208 bambini rispondevano ai criteri diagnostici e tutti hanno risposto alle corrette terapie. Nessuno è stato sottoposto a iter diagnostico per APLV.
Indrio 2014	RCT	554 neonati a termine EG 37-41 w 276 randomizzati al gruppo trattato, 278 al gruppo controllo	Somministrazione di 5 gocce di L.Reuteri DSM17938 o placebo	Verificare se la supplementazione di L.reuteri migliora il pianto inconsolabile, il n. di rigurgiti e la stipsi nei bambini nei primi tre mesi di vita	Valutare il costo -efficacia di tale intervento riguardo n. visite pediatriche, n. accessi ospedali, cambi di latte utilizzato, n. giorni di lavoro persi	90 giorni	A 3 mesi durata media pianto 38 mvs 71, n. rigurgiti 2.9 vs 4.6, n. evacuazioni 4.2 vs 3.6 rispettivamente nei trattati e nei controlli. Riduzione dei costi quantificabili in 88 euro per la famiglia e in 104 per la comunità
Sung 2014	RCT	167 lattanti con coliche secondo i criteri di Wessel di età inferiore ai 3 mesi, sia allattati al seno che con formula 85 randomizzati al probiotico, 82 al placebo	L.reuteri DSM 17938, 5 gocce al giorno per un mese	Outcome primario: durata pianto giornaliero min/die ad 1 mese	n. episodi di pianto/fussy al giorno, durata del sonno del bambino (min./die) indice di depressione materna, valutato mediante uno score, valutazione microbiota e calprotectina fecale	1 mese	Il gruppo trattato aveva una durata di pianto e/o irritabilità di 49 minuti maggiore del gruppo placebo (I.C. 95% 8-90 minuti P=0.021 questo dato è maggiormente evidente nei bambini allattati con formula. I due gruppi erano simili per risultati per quanto riguarda gli outcome secondari
Savino 2015	RCT in singolo cieco	113 neonati eleggibili randomizzati 58 al gruppo controllo e 55 al gruppo trattato	L.Reuteri DSM17938 con vitamina D 400 UI solo Vi. D nel gruppo di controllo	Riduzione utilizzo cimetropio bromuro e simeticone	Riduzione cambiamenti alimentazione, riduzione chiamate e visite dal pediatra	12 settimane	Uso del cimetropio: IAB 98% NNT 2.4 Uso del simeticone IAB 78,4% NNT 1.4

Quesito	DRACMA 2010	NIAID 2010	CONSENSUS 2013	EAACI 2014	Hall 2011 (Solo per gli interventi comportamentali)	Perry 2011 (solo per interventi manipolativi)	Dobson 2012
Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?	Le coliche "severe" possono rispondere ad una dieta priva di PLV.	Il dolore addominale è riportato come sintomo gastrointestinale di reazione ritardata	L'APLV può essere causa di coliche, soprattutto nei bambini a rischio di atopia	Le coliche NON sono riportate come sintomo di AA, né ci sono specifiche raccomandazioni	////	///	////
Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?	////	////	Non ci sono evidenze che possano giustificare restrizioni dietetiche alla madre nutrice	////	////	///	////
Sono utili le formule parzialmente o quelle estesamente idrolizzate o le formule anticoliche?	Può essere tentato un breve trial con latte privo di PLV (2-4 settimane), ma occorre ricordare che spesso i bambini hanno sonno, crescita ed alimentazioni normali, il che significa che probabilmente sono i genitori a considerare eccessivo il pianto	Una dieta di eliminazione diagnostica può essere utile soprattutto nelle forme non IgE-mediate (Raccomandazione #10)	Sono raccomandate <u>formule prive di PLV</u> solo nei bambini con diagnosi di APLV. Non è raccomandato l'uso di <u>lattasi</u> e di <u>formule prive di lattosio</u>	Nessuna raccomandazione	////	///	////
E' utile la somministrazione di supplementi?	////	////	Le metanalisi danno risultati poco convincenti sull'uso dei <u>probiotici</u> nella terapia delle coliche infantili, soprattutto per l'ampia eterogeneità dei ceppi testati.	////	////	///	////
E' utile la terapia farmacologica?	////	////	I farmaci utilizzati per le coliche (<u>simeticone</u> , <u>cimetropio bromuro</u>) non hanno un'efficacia documentata e non sono privi di reazioni avverse, per cui la loro somministrazione non è raccomandata		////	///	///
Massaggio? Terapie comportamentali?	////	////	Per le tecniche <u>chiropratiche</u> , il <u>massaggio</u> e la <u>reflessologia</u> non ci sono dati di efficacia per cui non sono raccomandati. Le <u>erbe</u> , in particolare le tisane con finocchio o melissa, possono avere qualche utilità, soprattutto in considerazione della mancanza di eventi avversi,		Efficacia (studi non randomizzati e con alto rischio di bias) : <u>Modified interaction</u> (Taubman 1984), <u>Contingental music</u> (Larson 1990). Non efficacia (studi randomizzati, ma con alto rischio di bias): <u>Supplemental carrying</u> (Barr 1991), <u>Counselling/car ride</u> (Parkin 1993).	<u>Massage</u> (Non efficacia: Huhtala 2000), <u>Reflexology</u> (Non efficacia: Bennedbeak 2001), <u>Manipulation</u> (Non efficacia: Wiberg 1999 e Olafsdottir 2001), (Efficacia: Mercer 1999, Hayden 2006), <u>Massage Fennel Tea and Sucrose Solution</u> (Arikan 2008): riduzione significativa, studio con bias metodologici.	Gli studi in cieco hanno riportato risultati contrastanti in termini di n° di ore (-1h/die: Miller 2010) e di n° di ore di sonno guadagnate e come assenza di coliche (OR=4.32). Segnalato un caso di morte per CranioSacral Therapist (Holla 2009)

Quesito	Iacovi 2012	Sung 2013	Anabrees 2013	Bennett 2013	Urbańska 2014	Sung 2015	Vandenplas 2015
Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?	L'intervento dietetico non è messo in relazione con le allergie	///	///	///		///	Da considerare anche solo in caso di forti coliche
Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?	Nessun beneficio con dieta priva di APLV. (Oggero 1994, Evans 1981): Riduzione significativa con dieta priva di più alimenti allergizzanti (Hill). Ma risultati significativi con counselling (Taubman 1988)	////	///	///		///	///
Sono utili le formule parzialmente o quelle estesamente idrolisate o le formule anticoliche?	Riduzione significativa della durata del pianto o del numero di coliche con pHF +POS (Savino) o eHF, ma segnalati anche miglioramenti spontanei e miglioramenti con interventi di counseling. Bassa numerosità campionaria (10-20) tranne Lothe (bambini con colica severa afferenti in ospedale). Breve follow-up tranne Oggero (30 gg. bambini con colica severa afferenti in ospedale). Qualche beneficio con <u>latti di soia</u> (Lothe, Oggero), nessuno dall'aggiunta di fibre nè dalla diversa composizione di <u>zuccheri</u>	////	///	///		///	Nel sospetto di APLV, in un gruppo di bambini molto selezionato e sempre in 2° battuta dopo un primo intervento di counselling, si può tentare una dieta di almeno 2 settimane con eHF (Vandenplas 2014). Per le pHF le evidenze sono incerte. Qualche risultato per le formule a basso contenuto di lattosio (Shergill-Bonner 2010).
E' utile la somministrazione di supplementi?	///	Prevenzione. <u>LGG</u> (Kukkonen 2008, Rinne 2006, Vendt 2006, Rozè 2012: 0.03) = NS. <u>L.Reu</u> o <u>Bifid.</u> (Weizman 2006, Vlieger 2009, Indrio 2008: <0.05) = NS. <u>Management. LGG</u> (Dupont 2010: 0.04, Mentula 2008) NA. <u>L.Reu</u> (Savino 2007 [vs. simeticone], Savino 2010, Szajewska 2013) = <0.001 ~ - 50%	<u>L.Reu</u> . (Savino 2007 [vs. simeticone], Savino 2010, Szajewska 2013) = <0.001 ~ - 50%	///	Dai pochi trial condotti, il <u>L. reuteri</u> sembra avere un effetto preventivo su rigurgito e coliche. In questi trial spesso manca una corretta diagnosi del disordine sulla base dei criteri di Roma III	Nei bambini sani con standard formula, a favore di probiotici: <u>Savino 2007</u> (LM), <u>Savino 2010</u> (LM), <u>Szajewska 2013</u> (alta % LM), <u>Sung 2014</u> (non ha confermato l'efficacia, definito pragmatic trial perchè include LF e bambini con "reflusso"), <u>Chau 2015</u> (LM una discreta efficacia con riduzione quasi del 50%), <u>Indrio 2014</u> (prevenzione, scarsa validità metodologica)	Qualche efficacia per finocchietto e saccarosio (Bruyas-Bertholon 2012) 3 Studi a favore di probiotici (Savino 2007, 2010, Szajewska 2013) ed uno che non ha confermato l'efficacia (Sung 2014)
E' utile la terapia farmacologica?			///	///		///	IPP (Gieruszczak-Bialek 2014), simeticone e lattasi (Bruyas-Bertholon 2012) non efficaci.
Massaggio? Terapie comportamentali?	///	////	///	Massaggio. Non efficace nella durata e frequenza del pianto o fussing (Elliott 2002; Cheng 2004; Xua 2004; Arkan 2008). Differenza sulla durata media del sonno nelle 24 ore (Sun 2004; Xua 2004; Liu DY 2005; Narenji 2008): MD -0.91 hr; 95% CI -1.51 to -0.30; ma non sull'aumento delle ore di sonno (Argawal 2000, Narenji 2008)		///	<u>Counseling</u> , <u>massaggi</u> , <u>fasciature</u> (van Sleuwen 2006) hanno mostrato un qualche beneficio, ma tutti gli interventi necessitano di ulteriori studi.

SINTESI DELLE EVIDENZE. DIARREA FUNZIONALE

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process	si	Non specificato	No	Manca il grading delle raccomandazioni
Consensus 2013 (Di Lorenzo)				
EAACI 2014	si	si	Utilizzo sistema GRADE	buona qualità metodologica
DRACMA 2010	si	si	Utilizzo sistema GRADE	buona qualità metodologica
ESCLUSE				
NICE 2010 AA	si	si	Grading delle evidenze	Manca il grading delle raccomandazioni
NICE 2009 Diarrhea and vomiting (solo infettiva)	si	si	Grading delle evidenze	Manca il grading delle raccomandazioni
NIAID 2010 (Non riporta specifiche raccomandazioni)	si	si	Utilizzo sistema GRADE	buona qualità metodologica

Revisione Sistemica	AMSTAR											TOTALE
	1. E' stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. E' stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. E' stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. E' stato dichiarato il conflitto di interessi?	
Boettcher 2013	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Studio	Assessment risk of bias							Valutazione metodologica complessiva
	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias		
Saps 2008	studio di coorte prospettico							moderata qualità metodologica
Saps 2011	studio osservazionale caso-controllo							bassa qualità metodologica
Hanevik 2009	studio osservazionale prospettico							moderata qualità metodologica
Van Tilburg 2015	studio osservazionale							moderata qualità metodologica

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
Saps 2008	studio osservazionale di coorte	44 pazienti di 3-19 anni con pregressa diarrea infettiva e 44 controlli	Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms (QPGS).	valutare la prevalenza di DFGI dopo diarrea acuta		6 mesi dopo episodio acuto	36% dei pazienti esposti e 11% dei controlli lamentava dolore addominale (p<0,1)
Saps 2011	studio caso controllo	pazienti di 4-18 anni con storia di APLV nel 1 anno-fratelli come controlli. (N:B: <u>Diagnosi di APLV non certa</u> . Non descritto corretto iter diagnostico)	Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms Rome III	Prevalenza di DFGI			23/52 pazienti (44,2%) ha riportato sintomi GI che includevano dolore addominale, costipazione, diarrea rispetto a 11/53 controlli (20,75%) OR: 3,03, p= 0,01
Hanevik 2009	studio osservazionale prospettico	82 pazienti adulti (18-61 anni) con pregressa infestazione da Giardia	intervista e questionario I 12-30 mesi dopo l'infezione e 6 mesi dopo eradicazione della Giardia	persistenza DFGI secondo i criteri di Roma II			66 (80,5%) presentava sintomi riferibili a IBS e 17 (24,3%) aveva dispepsia funzionale secondo i criteri di Roma II. Un piccolo numero presentava diarrea
Van Tilburg 2015	studio osservazionale	320 madri di bambini 0-3 anni / 1447 totali	Somministrazione di questionario on line	valutare la prevalenza dei DFGI in età prescolare in un campione rappresentativo di 50 Stati USA			% di pazienti che soddisfaceva i criteri di Roma III sulla base dei sintomi riferiti dalla madre (lattanti con meno di 1 anno, bambini 1-3 anni, madre) Rigurgito: 25,9%, NA, NA Coliche: 5,9%, NA, NA Dischezia: 2,4%, NA, NA Costipazione funzionale: 4,7%, 9,4%, 8,6% Diarrea funzionale: 2,4%, 6,4%, 8,3% Sindrome vomito ciclico: 0%, 3,4%, NV Ruminazione: 2,4%, 1,9%, NV Dispepsia funzionale: NA, NA, 10,9% IBS: NA, NA, 11,3%

Quesito	The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process	DRACMA 2010	Consensus 2013	EAACI 2014	Boettcher 2013	Saps 2008	Hanevik 2009
Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?	Le Allergie Alimentari possono entrare in diagnosi differenziale con la diarrea funzionale	La diarrea può essere l'unico sintomo della proctocolite, che però esordisce nei primi mesi di vita, già in età neonatale, e si presenta usualmente con feci mucoematiche.	////	La diarrea è uno dei sintomi delle allergie cellulo-mediate: non è riportata come manifestazione isolata	Attualmente le evidenze disponibili su un rapporto tra glutine e PLV e FGID diversi dall'IBD, come la diarrea, sono molto limitate	////	////
Qual è il ruolo della terapia dietetica?	E' importante evitare restrizioni dietetiche che possono comportare intakes calorici inadeguati. Un diario alimentare può essere utile proprio per dimostrare la mancanza di correlazione con particolari alimenti	////	Correggere gli errori dietetici che spesso sottendono al disordine (iperalimentazione, eccessivo intake di carboidrati, spesso succhi di frutta e sorbitolo, ed inadeguata assunzione di grassi). Aumentare l'assunzione di fibre e di grassi	Nel sospetto di un'allergia non IgE-mediata, predisporre una dieta di eliminazione diagnostica in base alla storia clinica (2-4 settimane), seguita dalla riesposizione all'alimento.	////	////	////
Sono utili le formule parzialmente o quelle estesamente idrolisate e basso contenuto/ senza lattosio, con maltodestrine?	////	Nel sospetto di un'APLV non IgE-mediata, è indicata una dieta di eliminazione diagnostica con formula estesamente idrolisata (2-6 settimane), seguita dalla riesposizione.	////	////	////	////	////
Qual è il ruolo della terapia farmacologica?	Non necessaria	////	////	////	////	////	////
Qual è il ruolo dei supplementi?	Non necessari	////	////	////	////	////	////
Ci può essere un rapporto tra diarrea funzionale e gastroenterite?	////	////	////	////	////	La gastroenterite acuta infettiva non costituisce un fattore di rischio per la diarrea funzionale, ma per DFGI associati a dolore addominale (88% dei casi) o dispepsia	L'infestazione da Giardia L. aumenta, negli adulti, il rischio di alcuni DFGI, in particolare IBS. Un piccolo numero di pazienti (6/68) ha manifestato disordini isolati tra i quali la diarrea funzionale
Qual è l'evoluzione della malattia?	Il disordine regredisce spontaneamente	////	Usualmente risoluzione spontanea in età scolare	////	////	////	////
Future prospettive	////	////	////	////	////	////	////

SINTESI DELLE EVIDENZE. DISCHEZIA

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process	Si	Non specificato	No	Manca il grading delle raccomandazioni
Consensus 2013 (Di Lorenzo)	No	Non specificato	No	Manca il grading delle raccomandazioni

Revisione Sistemica	AMSTAR											TOTALE
	1. E' stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. E' stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. E' stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. E' stato dichiarato il conflitto di interessi?	
///	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Studio	Assessment risk of bias							Valutazione metodologica complessiva
	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias		
Miele 2004	///	///	///		Corretta		Buona qualità metodologica	
van Tilburg 2015	///	///	///	17,5%	Corretta		Buona qualità metodologica	
Kramer 2015	///	///	///		Corretta		Buona qualità metodologica	

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Follow-up	Risultati
Miele 2004	Studio prospettico osservazionale	9960 lattanti	Questionario	Valutare la prevalenza dei DFGI	1, 3, 12 mesi	194 bambini con DFGI 72 (37.1%) rigurgito, 26 (13.4%) dispepsia, 27 (13.9%) IBS, and 66 (34.1%) stipsi o disturbi della defecazione 5 (2.5%) / 194 con diagnosi di disordine funzionale sulla base dei criteri di Roma III ha cambiato diagnosi con patologia organica, nessuno con sequele.
van Tilburg 2015	Osservazionale	320 madri intervistate di cui 282 considerati validi	Sondaggio on line	Prevalenza disordini funzionali nella prima infanzia	///	In base ai criteri di Roma III, 27% DFGI Rigurgito il più comune. Nessuna differenza per età e razza. Più bassa qualità della vita. (M = 80.1 vs M = 90.3, P < .001), più visite mediche (M = 0.38 vs 0.14; P < .05), visite neuropsichiatriche (M = 0.29 vs 0.06; P < .05), ospedalizzazioni (M = 0.35 vs 0.06; P < .01). Maggior rischio di stipsi se un genitore soffre di stipsi (P = .02),
Kramer 2015	Studio prospettico di coorte	1292 lattanti	Questionario	Prevalenza e storia naturale della dischezia	1,3,9 mesi	46.4% non ha disturbi GI 1 e 3 mesi: 3.9% e 0.9% lattanti rispondevano ai criteri di Roma III per dischezia Sintomi dischezia-like (Rome III criteria): 0.9% a 9 mesi. Solo 3/61 (4.9%) Rome III dischezia e 1/306 (0.3%) lattanti con criteri Rome III modificati a 1 or 3 mesi ha diagnosi di stipsi funzionale a 9 mesi

Quesito	The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process	Consensus 2013
Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?	///	///
Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?	///	///
Qual è il ruolo della terapia farmacologica?	I lassativi non sono necessari	///
Qual è il ruolo della terapia dietetica	///	///
Qual è il ruolo dei supplementi?	///	///
E' utile la stimolazione rettale?	Le stimolazioni rettali devono essere evitate, perché determinano un'esperienza sensoriale non naturale: può essere dannosa o può abituare il bambino ad attendere la stimolazione prima di evacuare	Ripetute stimolazioni rettali non sono raccomandate perché ritardano l'apprendimento dei normali meccanismi di stimolazione
Qual è l'evoluzione della malattia?	Il bambino, con il tempo, impara a coordinare il rilassamento della regione anale con la contrazione dei muscoli addominali	Risolve spontaneamente in poche settimane
Future prospettive	///	///

SINTESI DELLE EVIDENZE. STIPSI FUNZIONALE

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
ESPGHAN_NASPGHAN 2014	si	si	Utilizzo sistema GRADE	buona qualità metodologica
NICE -UPDATE 2012 e LG NICE 2010	si	si	Grading delle evidenze	Manca il grading delle raccomandazioni
DRACMA 2010	si	si	Utilizzo sistema GRADE	buona qualità metodologica
ESCLUSE				
NICE 2010 AA	si	si	Grading delle evidenze	Manca il grading delle raccomandazioni

Revisione Sistemica	AMSTAR											TOTALE
	1. E' stato descritto un disegno di studio "a priori"?	2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"?	3. E' stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura?	4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	5. E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	7. E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS?	9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	10. E' stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	11. E' stato dichiarato il conflitto di interessi?	
Tabbers 2011	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	7
Kortering 2013	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	7
Eswaran 2013 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Petra 2014 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Miceli Sopo 2014 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Scholtens 2014 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urbańska 2014	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	5
Vandenplas 2015 (non RS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
ESCLUSE												
Mugie 2011 (non RS)												
Vandenplas 2014 (non RS)												
Miller 2013	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	6

Assessment of risk of bias							
Studio	Randomizzazione	Mascheramento	Cecità	Drop-out e perdite al follow-up	Coerenza del reporting	Altri potenziali bias	Valutazione metodologica complessiva
Tabbers 2011				9%		studio in aperto non controllato	moderata/bassa
Quitadamo 2012	si	no	no	17% (14/50=28% nel gruppo AFPFF)	si		moderata
Bongers 2007	si	no	si	37% nel periodo 2	Non coerente (riferito un miglioramento della consistenza)		bassa moderata
Infante 2011							
Crowley 2013				33% nel Trial 2	si		bassa moderata
Driessen 2013 (generation R Study)	population-based prospective cohort study				si		moderata
Kieft-de Jong 2013. Generation R study	population-based prospective cohort study			30-38%	si		bassa moderata qualità
Bergmann 2014	population-based prospective cohort study						moderata/buona qualità metodologica
Novacki 2014	Si	Non specificato	Si	18.6%	Non è evidenziato che le feci sono soffici con tutte le formule e con una media di evacuazioni /die >1		Moderata
Yao 2014	Si	Non specificato	Si	1.6%	Non sono commentati gli ampi IC		Buona

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
Tabbers 2011	prospettico in aperto non controllato	3-16 anni con stipsi funzionale (Roma III) da almeno 2 mesi (n=22)	Frequenza, consistenza, dolore, incontinenza, dolore addominale, altri sintomi gastrointestinali (diario). Disimpaction. Bifidobacterium breve Yakult, 4 settimane. (+ toilet training)	Modifiche frequenza alla 4° sett.	consistenza, dolore, incontinenza, dolore addominale, eventi avversi (diario)	Diario a 2, 4, 6 w	Frequenza di defecazione per settimana: 0.9- 5.3- 4.9; punteggio di consistenza delle feci: 2.6- 3.6- 3.5. episodi di incontinenza fecale per settimana: 9.0- 2.6- 1.5. dolore all'evacuazione: 71%- 40%- 33%. Episodi di dolore addominale per settimana: 4.2- 2.2- 1.9.
Quitadamo 2012	RCT in aperto	4-10 anni (n=100)	AFPPF v PEG+E in aperto	Miglioramento costipazione (Frequenza, consistenza, dolore, incontinenza)	Miglioramento altri sintomi GI	Diario settimanale e visite a 1, 2, 4, 8 settimane	Stessa efficacia del PEG+E. Nessun evento avverso particolare
Crowley 2013	Crossover, in cieco	1-12 anni	Trial 1. 2w LV, washout, 2w soia (n=13) Trial 2. LV A1 e a2 (n= 39)	Frequenza delle evacuazioni	consistenza, dolore, incontinenza, dolore addominale, eventi avversi (diario)	2 periodi di 2 settimane con 2 w di washout (diario)	Differenze significative tra LV e soia, ma non tra i 2 tipi di caseina
Driessen 2013 (Generation R Study)	population-based prospective cohort study	9778 madri (vita fetale età adulta) Subcoorte 617 bambini 25 mesi >>>347 dati validi con accelerometro	Attività fisica misurata con accelerometro	Defecazione al 3° e 4° anno di vita		1 w + 1 we	Differenza significativa in funzione della durata dell'attività fisica (?) (almeno 1 ora/die)
Kieft-de Jong 2013. (Generation R study)	population-based prospective cohort study	3643 madri	Dieta. Attività fisica, obesità TV.	Defecazione al 3° e 4° anno di vita (diario)		24, 36, 48 mesi	Costipazione 8% e 13% a 3 e 4 anni. Nessuna differenza per intake di fibre, TV, sovrappeso, pattern alimentare Health conscious nel breve periodo, mentre significativa associazione tra Western-like e stipsi a 24 e 48 mesi
Bergmann 2014	prospettico in aperto non controllato	6208 bambini di età < 6 mesi allattati completamente o prevalentemente con formula	Dieta + riesposizione a PLV in pazienti che non rispondono alle corrette terapie per coliche infantili, rigurgito, stipsi (diagnosi con criteri validati)	prevalenza APLV tra pazienti con coliche rigurgito e stipsi funzionale		persistenza dei sintomi in base ai criteri diagnostici	8/ 6208 bambini rispondevano ai criteri diagnostici e tutti hanno risposto alle corrette terapie. Nessuno è stato sottoposto a iter diagnostico per APLV.
Novacki 2014	RCT in doppio cieco	Bambini a termine sani, età 25-45 gg. N= 165 + 55 allattati al seno	Formula - high sn-2 palmitate term infant formula (sn-2) - formula identica supplementata con oligofruztosio (OF) (sn-2p3 g/L OF). Gruppo controllo latte materno	caratteristiche e composizione delle feci, tolleranza GI	Markers urinari di idratazione (osmolarità, PS)	4 settimane di alimentazione + 2 di follow-up	Nessuna differenza tra le formule sulla frequenza delle evacuazioni, comunque minore rispetto al LM, e sulla GI tolerance. Minore consistenza per la sn-2p3 g/L OF (Rilevanza clinica?? Feci soffici con tutte le formule
Yao 2014	RCT in doppio cieco	Bambini a termine sani, età 7-14 gg. N= 300 + 75 allattati al seno	Formula - high sn-2 palmitate term infant formula (sn-2) - formula identica supplementata con oligofruztosio (OF) a 2 concentrazioni (sn-2p3 g/L OF - sn-2p5 g/L OF). Gruppo controllo latte materno	caratteristiche e composizione delle feci, bifidobatteri fecali e tolleranza GI		8 settimane	Con le 3 formule speciali, rispetto alla formula standard, si ha una minore perdita di ac. grassi fecali (es. palmitato) e di calcio, feci più soffici ed aumento di bifidobatteri (nota: ampi IC. Rilevanza clinica?)
ESCLUSI							
Bongers 2007	RCT cross-over dopo 3 settimane in doppio cieco	3-20 settimane con almeno 2 poppate di formula (n=41)	Nutrilon Omneo (nuova formula) NF= sn-2 acido palmitico, oligosaccaridi prebiotici, proteine del siero parzialmente idrolizzate	Differenze nella costipazione		Diario periodo 1 e 2 (3w). Analisi solo al periodo 1 per il drop-out	Differenze non significative
Infante 2011	Trial clinico non controllato	30 bambini 4-10 settimane	Novalac AS	Differenze nella costipazione		2 settimane	Differenze significative (p<0.0001) nella consistenza delle feci, nel pianto e difficoltà a defecare, e nell'aiuto per la defecazione

Quesito	ESPGHAN 2014	LG NICE 2010-2012	DRACMA 2010	Tabbers 2011	Korterink 2013	Eswaran 2013 (fibre)
Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?	Vi sono evidenze conflittuali per effettuare test allergici per CMA in pazienti con stipsi funzionale. (biblio 41,42,43)	esistono evidenze ma gli studi sono di qualità bassa e con bias di selezione	Riportato come possibile manifestazione di APLV non IgE-mediata	////	////	////
Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?	///	///	///	////	////	////
Sono utili le formule parzialmente o quelle estesamente idrolisate?	basata solo su raccomandazioni di esperti un trial di 2-4 w di dieta priva di PLV puo' essere proposta per casi di stipsi intrattabile	formule estesamente idrolizzate nei casi di sospetta CMA (ref biblio n. 8)		////	////	////
Sono utili le formule "anti-stipsi"?	"	non vi sono evidenze che suggeriscano che l'uso di tali formule sia efficace nella stipsi funzionale (ref 90-94)		////	////	////
C'è differenza tra latti formulati in polvere e liquidi?	"	"		////		////
Qual è il ruolo della terapia dietetica (olio di palma, acqua, fibre)?	Non vi sono evidenze per l'uso supplementare di fibre, (Tabbers 9 e57 -Pijpeper 56) e' per un extra intake di fluidi (Tabbers 9-57)	Garantire un adeguato apporto di liquidi e fibre giornalieri. Non evidence per uso supplementare di fibre e liquidi		Nessun RCT su attività fisica e CAM. Nessun miglioramento con aumento di acqua. <u>Glucomannano</u> (Loening-Baucke 2004). Cocco husk (Castillejo2006) in bambini sani con apporto già adeguato di fibre: NS, anche se miglioramenti soggettivi. Nessuna differenza tra fibre e lattulosio (Kokke 2008). (Pijpers 2009 e Bongers 2007. >37% perdite al follow-up)	////	Quando indicata, la supplementazione con fibre deve preferire quelle solubili con l'ispagula. L'assunzione di fibre deve seguire la terapia del disimpatto e non deve superare la dose totale (dieta e supplementazione) di 20-30 gr/die. Anche quando assunte con attenzione, possono esacerbare alcuni sintomi come flatulenza, stipsi, diarrea, distensione addominale. Le fibre assunte con la dieta con determinati alimenti possono peggiorare alcuni sintomi per l'alto contenuto di FODMAPs
Qual è il ruolo della terapia farmacologica?	L'utilizzo di PEG sia per il disimpatto fecale che per il mantenimento è superiore a lattulosio, latte di magnesia, oli minerali (rif 9,56,70-72)	utilizzo del PEG 3350 con elettroliti per il disimpatto e il mantenimento		////	////	
Qual è il ruolo dei supplementi?	non vi sono evidenze che supportino l'utilizzo di pre o pro-biotici (bibio ref 56,57, 65-67)	Evidence limitate, notevole eterogeneità degli studi		NS. <u>Lactobacillus casei</u> (Bu) efficace essenzialmente sulla consistenza delle feci, non sulla frequenza; bassa qualità metodologica. <u>LGG+ lattulosio</u> (Banaskiewicz 2005): nessuna differenza con placebo	<u>Bifidobacterium longum</u> (Guerra), <u>Lactobacillus casei</u> (Bu) e <u>Bifidobacterium lactis</u> (Tabbers) efficaci essenzialmente sulla consistenza delle feci, non sulla frequenza; bassa qualità metodologica. <u>LGG+ lattulosio</u> (Banaskiewicz 2005): nessuna differenza con placebo.	////
Qual è il ruolo delle abitudini?		incoraggiare comportamento non punitivo uno "scheduled toileting" diario e sistema a premi		Possono dare un momentaneo sollievo se le feci sono molto dure (no rif.) No oli minerali o clisteri di fosfato (eventi avversi (no rif.) Nessun RCT su attività fisica e CAM (In adulti, van Tilburg 2008: costo = \$200/annui). 1 RS (Brazelli 2006) con 1 studio di bassa qualità ed 1 RCT (van Dijk 2008) nessuna differenza sul n° di evacuazioni ma solo sul n° di bambini con problemi comportamentali a 6 mesi		////
Qual è l'evoluzione della malattia?	Circa l'80% dei bambini adeguatamente e precocemente trattati guariscono e non utilizzano lassativi a 6 mesi vs 32% di quelli trattati in ritardo (rif 96,97,98, 109)	dopo un follow di 6-12 mesi il 49,3% dei bambini migliorano e non assumono lassativi -(Pijper et altri 2010)		50% regredisce (Pijper 2010) 30% pz di Centro di 3° livello con stipsi da età < 5 anni continua con stipsi alla pubertà (Bongers 2010)	////	////

Quesito	Petra 2014	Miceli Sopo 2014	Scholtens 2014	Urbańska 2014 (L. Reuteri)	Vandenplas 2015
Ci può essere una relazione con le allergie alimentari?	////	L'APLV è causa di stipsi in una % di pazienti non trascurabile, tale da proporre una modifica nelle raccomandazioni delle LG	////	////	L'APLV è causa di stipsi in un sottogruppo di pazienti, ma non sono noti l'esatta prevalenza né i meccanismi patogenetici (Tabbers 2014)
Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?	////	////	////	////	////
Sono utili le formule parzialmente o quelle estesamente idrolizzate?	////	Proposta dieta di eliminazione diagnostica 10 studi di cui 2 RCT (Iacono 1998 e Dehghani 2012)	////	////	Sembrano essere una buona alternativa le pHF ed eHF addizionate con prebiotici, o probiotici (Moro 2003). Sconsigliate formule contenenti olio di palma (Koo 2006).
Sono utili le formule "anti-stipsi"?	////	////	Formula addizionata con 90% <u>short-chain galacto-oligosaccharides</u> (derived from lactose, degree of polymerization 3-8) e 10% longchain fructo-oligosaccharides (inulin extracted from chicory roots, average degree of polymerization > 23) - <u>scGOS/lcFOS (9:1)</u> . Su 7 studi, 4 hanno risultati SS su frequenza e consistenza. Dei 3 con risultati NON SS, 2 sono su pretermine	////	Le formule definite "antistipsi" possono contenere un alto livello di Mg, anche se nell'ambito dei limiti consentiti (Chai 2007)
C'è differenza tra latti formulati in polvere e liquidi?	////	////	////	////	////
Qual è il ruolo della terapia dietetica (olio di palma, acqua, fibre)?	////	////	////	////	Sconsigliati <u>succhi a base di sorbitolo</u> , <u>Supposte di glicerina</u> solo al bisogno come sintomatico.
Qual è il ruolo della terapia farmacologica?	////	////	////	////	////
Qual è il ruolo dei supplementi?	<u>scGOS/lcFOS 9:1</u> . Studi in bambini a termine e pretermine (Costalos 2008, Moro 2002, Veereman 2011, Biscaglia 2009, Boehm 2002, Mihatsch 2006, Modi 2010). Migliorano la consistenza delle feci. Dati discordanti sulla frequenza e non clinicamente rilevanti. Dimezzato ITT nei pretermini 25 vs. 12 ore	////	////	Ci sono solo dati preliminari sull'efficacia del <u>L. Reuteri</u> , non sufficienti per raccomandarne l'uso nella terapia della stipsi	Due RCT (Coccorullo 2010, Indrio 2014) hanno dimostrato una cert efficacia del L. Reu.
Qual è il ruolo delle abitudini?	////	////	////	////	Sconsigliate acque ricche di Mg (Tabbers 2014) Sconsigliati clisteri, oli minerali (no rif)
Qual è l'evoluzione della malattia?	////	////	////	////	////