

ROBERTO BERNI CANANI, MARGHERITA DI COSTANZO

- *La diarrea è un sintomo frequente nella pratica clinica pediatrica.*
- *Può essere classificata in base alla durata in diarrea acuta e cronica, in base ai meccanismi fisiopatologici in diarrea secretiva, osmotica, mista, iatrogena e funzionale. Tale classificazione è utile nell'impostare un corretto programma diagnostico.*
- *La valutazione del paziente con diarrea richiede un'ampia diagnosi differenziale, tuttavia l'anamnesi e la valutazione clinica aiutano a restringere il campo delle possibili eziologie consentendo un corretto approccio diagnostico-terapeutico.*

La diarrea è definita come una ridotta consistenza delle feci e/o un aumento del numero di evacuazioni (≥ 3 evacuazioni/die) e del volume fecale. È importante considerare il cambiamento di consistenza delle feci piuttosto che il numero di evacuazioni soprattutto nel lattante. Tuttavia, la consistenza delle feci può essere talvolta difficile da valutare. Lo score di Bristol (figura 7.1) può aiutare a valutare oggettivamente la consistenza delle evacuazioni (in genere la presenza di diarrea è indicata da un punteggio ≥ 5). Riguardo alla valutazione del volume fecale, considerando che in un soggetto sano che segue una dieta standard il volume fecale è < 200 g/die, un volume fecale > 200 g/die è considerato diarrea.

In base alla durata della sintomatologia è possibile distinguere la diarrea in acuta o cronica. La diarrea acuta dura generalmente meno di 7 giorni e non più di 14 giorni, termine oltre il quale la diarrea si definisce cronica. Il termine diarrea protratta, riferito a una diarrea di durata compresa da 7 e 14 giorni generalmente dovuta a forme infettive protratte, è sempre meno utilizzato.

EPIDEMIOLOGIA

La diarrea, in particolare la diarrea acuta infettiva, dopo la polmonite rappresenta la principale causa di ospedalizzazione, morbilità e mortalità nel mondo. La mortalità per diarrea è maggiore in età pediatrica, soprattutto

durante la prima infanzia. Circa 2 miliardi di casi di diarrea infettiva si verificano ogni anno nel mondo. In relazione a questi, 1,9 milioni di bambini di età < 5 anni muoiono per la diarrea ogni anno. Ne deriva che circa il 18% dei decessi in soggetti di età < 5 anni è dovuto alla diarrea. Si stima che più di 5000 bambini muoiono per diarrea ogni giorno nel mondo. L'impatto della diarrea acuta infettiva è maggiore nei paesi in via di sviluppo in termini di mortalità, mentre nei paesi industrializzati rimane una causa importante di morbilità con un notevole impatto socio-economico. In Europa l'incidenza della diarrea acuta è di 0,5-2 episodi per bambino all'anno nei primi 3 anni di vita ed è la causa più frequente di accesso in pronto soccorso e di ricovero ospedaliero.

Molti microrganismi, quali batteri, virus e parassiti, sono stati riconosciuti come agenti eziologici, tuttavia solo un ristretto numero di microrganismi è responsabile della maggior parte degli episodi di diarrea acuta infettiva. L'eziologia della diarrea è da attribuire in circa il 70% dei casi ad agenti virali, nel 10-20% dei casi a batteri e in $< 10\%$ dei casi a protozoi. L'agente eziologico più comune è il *Rotavirus*, anche se con l'introduzione dal 2006 in Europa del vaccino contro il *Rotavirus* abbiamo assistito a una riduzione dell'incidenza di questa infezione. Sebbene la grande maggioranza delle diarree acute dell'infanzia riconosca un'origine infettiva, è sempre bene

In base alla durata della sintomatologia è possibile distinguere la diarrea in acuta o cronica. La diarrea acuta dura generalmente meno di 7 giorni e non più di 14 giorni, termine oltre il quale la diarrea si definisce cronica.

Nei paesi in via di sviluppo la diarrea acuta è spesso manifestazione di un'infezione intestinale persistente; in nazioni ad alto standard socio-economico è meno frequente, ma l'eziologia è più eterogenea e fortemente influenzata dall'età.

Tabella 8.1 - PRINCIPALI CAUSE DI DIARREA ACUTA NEL BAMBINO

1. Infezioni

Batteriche

- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Campylobacter*
- *C. difficile*
- *Yersinia enterocolitica*
- *E. coli* (enterotossigeno, enteroemorragico, enteroinvasivo)
- *V. cholerae*

Virali

- Rotavirus
- Norovirus
- Astrovirus
- Adenovirus enterici
- Citomegalovirus

Protozoarie

- *Giardia lamblia*
- *Cryptosporidium parvum*
- *Entamoeba histolytica*

2. Intolleranze alimentari, intossicazioni da cibo

3. Alergia alimentare

4. Cause iatrogene

- Antibioticoterapia
- Sostanze d'abuso
- Fototerapia

5. Infezioni extraintestinali

6. Patologie chirurgiche

ricordare che anche altre patologie intestinali ed extraintestinali possono presentarsi con un quadro di diarrea acuta (tabella 8.1).

Per quanto attiene all'eziologia, la diarrea cronica ha due scenari ben distinti. Nei paesi in via di sviluppo la diarrea cronica è spesso manifestazione di un'infezione intestinale persistente. In nazioni ad alto standard socio-economico la diarrea cronica è meno frequente, ma l'eziologia è più eterogenea e fortemente influenzata dall'età.

CLASSIFICAZIONE SU BASE FISIOPATOLOGICA

A fronte di un ampio numero di condizioni patologiche in diagnosi differenziale, in considerazione dei meccanismi fisiopatologici alla base della diarrea si distinguono: diarrea osmotica, diarrea secretiva, diarrea mista,

diarrea iatrogena e diarrea funzionale (tabella 8.2). Tale distinzione, apparentemente teorica, rimane molto importante come punto di partenza per il successivo approccio diagnostico-terapeutico. Nella diarrea osmotica le sostanze lumenali non assorbite sono responsabili del richiamo di fluidi nel lume intestinale, pertanto la diarrea migliora in modo significativo durante il digiuno; in quella secretiva i fluidi sono attivamente secreti nel lume intestinale e la diarrea persiste anche durante il digiuno. La determinazione della concentrazione degli elettroliti fecali e del gap ionico fecale - calcolato secondo la formula: $\text{gap ionico} = 290 \text{ mOsm/kg} - 2 ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])$ - è importante per discriminare tra un meccanismo secretivo e un meccanismo osmotico. Un valore del gap ionico < 50 è suggestivo per un meccanismo di tipo secretivo alla base della diarrea, mentre un gap ionico > 50 orienta per una diarrea di tipo osmotico. Nella pratica clinica un gap $> 125 \text{ mOsm/kg}$ è molto suggestivo di una diarrea osmotica, mentre un gap compreso tra 50 e 125 mOsm/kg è molto spesso tipico di una diarrea di tipo misto.

DIARREA SECRETIVA

I meccanismi di questo tipo di diarrea possono essere ricondotti principalmente a due alterazioni: mancato assorbimento di Na^+ e aumentata secrezione di Cl^- e HCO_3^- . La diarrea si verifica per l'azione di tossine (enterotossine), neuropeptidi (acetilcolina, serotonina, galanina, VIP), citochine infiammatorie (IFN- γ , IL-1 β , IL-1 α , IL-3, IL-2, IL-8, IL-4), che inducono un incremento dei livelli intracellulari di alcuni mediatori (cAMP, cGMP, Ca^{2+} , ossido nitrico) che determinano un'attiva secrezione di fluidi a livello intestinale.

Gli agenti patogeni tipicamente responsabili della diarrea secretiva sono il *Vibrio cholerae* e l'*Escherichia coli* enterotossigeno.

DIARREA OSMOTICA

È dovuta ad inefficiente digestione/assorbimento di nutrienti ed è spesso accompagnata da alterazioni macro/microscopiche della mucosa intestinale. I nutrienti non assorbiti esercitano un'azione osmotica richiamando fluidi

Tabella 8.2 - DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA DIARREA IN ETÀ PEDIATRICA

Diarrea secretiva	
<p>Acuta</p> <p>Infezioni intestinali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterotoxigenic E. coli (ETEC) • V. cholerae • Giardia lamblia • Cryptosporidium parvum • Rotavirus • Norovirus 	<p>Cronica</p> <p>Infezioni intestinali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cryptosporidium parvum • Giardia lamblia • Human immunodeficiency virus <p>Malattie infiammatorie croniche intestinali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malattia di Crohn • Rettocolite ulcerosa <p>Tumori neuroendocrini</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrinoma • VIPoma • Somatostatinoma • Mastocitosi • Sindrome da carcinoide • Carcinoma midollare della tiroide <p>Farmaci</p> <p>Diarree croniche congenite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrofia congenita dei microvilli • Enteropatia a ciuffi • Enteropatia autoimmune
<p>Diarrea osmotica</p> <p>Ingestione di soluti scarsamente assorbiti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Magnesio, fosfati, solfati, antiacidi contenenti magnesio • Lattulosio • Alimenti e bevande contenenti sorbitolo, mannitolo <p>Malassorbimento di carboidrati</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarree croniche congenite • Celiachia <p>Digestione inefficiente di alimenti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficit di lattasi • Insufficienza pancreatica <p>Steatorrea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindromi malassorbitive • Sindrome da intestino corto • Contaminazione batterica del tenue • Insufficienza pancreatica esocrina 	<p>Diarrea funzionale</p> <p>Sindrome dell'intestino irritabile</p> <p>Disordini della motilità</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia diabetica autonoma • Iperparatiroidismo • Morbo di Addison
Diarrea mista	
<p>Acuta</p> <p>Infezioni intestinali</p> <ul style="list-style-type: none"> • C. difficile • C. jejuni • Salmonella • Shigella • E. coli • Yersinia enterocolitica 	<p>Cronica</p> <p>Malattie infiammatorie croniche intestinali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malattia di Crohn • Rettocolite ulcerosa • Colite indeterminata <p>Malattie infettive</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colite da C. difficile o pseudomembranosa • Tuberculosis, yersiniosi • Citomegalovirus • Herpes simplex • Amebiasi/altre parassitosi invasive <p>Altre coliti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colite da radiazioni

nel lume intestinale in maniera proporzionale alla loro stessa concentrazione.

La più comune causa di diarrea osmotica è il danno mucosale indotto da patogeni enterici o da infiammazione (allergie alimentari, malattia celiaca). Altri esempi di diarrea osmotica sono legati al malassorbimento di carboidrati conseguente a deficit congeniti di digestione (deficit di lattasi, deficit di saccarasi) o di assorbimento (malassorbimento glucosio-galattosio). Possono provocare diarrea osmotica anche i lassativi osmotici, come ad esempio quelli a base di lattulosio e sali di magnesio.

DIARREA DI TIPO MISTO

La diarrea di tipo misto è determinata da: danneggiamento delle funzioni digestivo-assorbitive; iperproliferazione di cellule con funzione secretiva; produzione di tossine/citochine in grado di avere multipli effetti sull'epitelio intestinale (stimolo secretivo, danno dell'epitelio intestinale, aumento della permeabilità intestinale, aumento della motilità).

La diarrea mista è spesso conseguenza di infezioni sostenute da: *C. difficile*, *E. coli* enteroemorragico ed enteroaggregativo, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia* e *E. histolytica*, patogeni che colpiscono soprattutto l'ultimo tratto del piccolo intestino o il colon. Va considerato tuttavia che tra le più comuni e rilevanti cause di diarrea mista ci sono anche le malattie infiammatorie croniche intestinali.

DIARREA IATROGENA

La diarrea può anche essere il risultato di alcune procedure chirurgiche e/o dell'uso di farmaci.

La diarrea può far seguito alla colecistectomia nel 5-10% dei pazienti, ma l'esatto meccanismo fisiopatologico rimane poco definito.

La resezione ileale può essere causa di diarrea cronica. In questo caso, il meccanismo fisiopatologico varia in base all'estensione della resezione. Con resezioni <100 cm, prevale un meccanismo secretivo per il malassorbimento di acidi biliari, con resezioni >100 cm, c'è una deplezione del pool di acidi biliari che deter-

mina diarrea cronica per malassorbimento di grassi.

La patofisiologia della diarrea indotta da farmaci include diversi meccanismi. L'uso degli antibiotici può alterare il microbiota intestinale e determinare un malassorbimento di carboidrati con conseguente diarrea. La tetraciclina aumenta i livelli di cAMP intracellulari e la secrezione di fluidi. L'eritromicina interagisce con i recettori della motilina aumentando la motilità intestinale. I chemioterapici possono causare diarrea per la riduzione della proliferazione degli enterociti. I bambini con sindrome di Münchausen per procura possono presentarsi con diarrea dopo aver assunto sostanze ad effetto lassativo.

DIARREA FUNZIONALE

I meccanismi fisiopatologici della diarrea funzionale sono multipli. Alterato transito intestinale e ipersensibilità del retto giocano un ruolo in questo tipo di diarrea. Altri meccanismi proposti sono: alterazioni del controllo neurale (dal SNC ai SNE) e infiammazione mucosale di basso grado. Tuttavia, i disordini della motilità intestinale possono causare diarrea anche attraverso meccanismi di tipo osmotico o secretivo. Un aumentato transito intestinale può ridurre il tempo di contatto tra il contenuto del lume intestinale e l'epitelio per l'assorbimento, determinando così una diarrea secretiva.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Berni Canani R, Castaldo G, Bacchetta R et al. Congenital diarrhoeal disorders: advances in this evolving web of inherited enteropathies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12:293-302.
- Berni Canani R, Terrin G, Passariello A. Malassorbimento intestinale del neonato e diarrea neonatale. In: De Curtis M, Carnielli V, eds. *Cento*. Editeam, 2006; 37-61.
- Berni Canani R, Terrin G, Cirillo P. Chronic diarrhea and intractable diarrhea. In: Guandalini S, ed. *Essentials of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition*. New York: McGraw-Hill, 2005; 25-46.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shanur R, Szajewska H. *European Society*

Diarrhea

for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59:132-52.

Juarino A, Lo Vecchio A, Berni Canani R. Chronic diarrhoea in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26:649-61.

Lojko KM, Chakraborty S, Sheikh IA, Woodward OM. New advances in the pathophysiology of intestinal ion transport and barrier function

in diarrhea and the impact on therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10:687-99.

Liu L, Johnson HL, Cousens S et al. Child health epidemiology reference group of WHO and UNICEF: global, regional, and national causes of child mortality. *Lancet* 2012; 379:2151-61.

Natchu UC, Bhatnagar S. Diarrhoea in children: identifying the cause and burden. *Lancet* 2013; 382:184-6.

Pezzella V, De Martino L, Passariello A, Cosenza L, Terrin G, Berni Canani R. Investigation of chronic diarrhoea in infancy. *Early Hum Dev* 2013; 89:893-7.