

# Manuale di Nutrizione Enterale e Parenterale nel Neonato Chirurgico

A cura di:

**Irma Capolupo, Arianna Aceti, Domenico Umberto De Rose**



Promosso da:



**SIN**  
Società Italiana di  
Neonatologia



# **Manuale di Nutrizione Enterale e Parenterale per il Neonato Chirurgico**

## **In collaborazione con**

Gruppo di Studio SIN del Neonato Chirurgico

Gruppo di Studio SIN di Nutrizione e Gastroenterologia Neonatale

Società Italiana di Chirurgia Pediatrica (SICP)

Società Italiana di Nutrizione Pediatrica (SINUPE)

## **Promosso da:**

Società Italiana di Neonatologia





## Hanno collaborato alla stesura del manuale

### Gruppo di Studio SIN del Neonato Chirurgico

*Pasqua Betta - Catania, Policlinico "G. Rodolico - San Marco"*

*Irma Capolupo - Roma, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS*

*Simonetta Costa - Roma, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS*

*Ninni Decembrino - Catania, Policlinico "G. Rodolico - San Marco"*

*Domenico Umberto De Rose - Roma, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS*

### Gruppo di Studio SIN di Nutrizione e Gastroenterologia Neonatale

*Arianna Aceti - Bologna, Policlinico "S. Orsola" IRCCS- AOU Bologna*

*Maria Elisabetta Baldassarre - Bari, Policlinico*

*Nadia Liotto - Milano, Fondazione IRCCS "Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico"*

*Elena Maggiora - Torino, Ospedale "Sant'Anna"*

*Laura Morlacchi - Varese, Ospedale "F. Del Ponte"*

*Guglielmo Salvatori - Roma, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS*

*Giovanna Verlato - Padova, Azienda Ospedaliera / Università di Padova*

### Società Italiana di Chirurgia Pediatrica (SICP)

*Andrea Conforti - Roma, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS*

*Giorgio Fava - Milano, Fondazione IRCCS "Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico"*

*Maria Grazia Scuderi - Catania, Policlinico "G. Rodolico - San Marco"*

### Società Italiana di Nutrizione Pediatrica (SINUPE)

*Maria Lorella Gianni - Milano, Fondazione IRCCS "Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico"*

## Ringraziamenti

*Si ringraziano:*

Nadia Liotto e Laura Morlacchi per la revisione del testo;

Luca Maggio e Guglielmo Salvatori per averci guidato nella realizzazione del manuale.



# Indice degli Autori

**Arianna Aceti**, Terapia Intensiva Neonatale, IRCCS AOU Bologna e Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

**Maria Elisabetta Baldassarre**, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina - Sezione di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

**Pasqua Betta**, Terapia Intensiva Neonatale, AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Università degli Studi di Catania

**Cecilia Capetti**, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria, Ospedale Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

**Martina Capitanio**, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria, Ospedale Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

**Irma Capolupo**, UOS Area Intensiva Postchirurgica e STEN, Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

**Andrea Conforti**, Chirurgia Neonatale, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS, Roma

**Alessandra Consales**, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Simonetta Costa**, Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

**Domenico Umberto De Rose**, Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

**Nunzia Decembrino**, Terapia Intensiva Neonatale e Terapia Intensiva Post-chirurgica, AOU Policlinico G. Rodolico - San Marco, Università degli Studi di Catania

**Giorgio Raffaele Fava**, Chirurgia Pediatrica - UOS Chirurgia Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Maria Lorella Gianni**, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Nadia Liotto**, SC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

**Elena Maggiora**, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria, Ospedale Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

**Laura Morlacchi**, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale F. Del Ponte, ASST-Settelaghi, Varese

**Federica Natalizio**, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

**Carla Ottaviano**, Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale San Camillo Forlanini, Roma

**Stefano Pellicani**, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi Aldo Moro, Bari

**Lorenza Putignani**, Unità di Microbiomica e Unità di Ricerca Microbioma Umano, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

**Martina Ruscelli**, Terapia Intensiva Neonatale, IRCCS AOU Bologna e Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

**Guglielmo Salvatori**, Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

**Maria Grazia Scuderi**, Chirurgia pediatrica, AOU Policlinico G. Rodolico - San Marco, Università degli Studi di Catania

**Giovanna Verlato**, UOC TIN Patologia Neonatale, Servizio Dietetica e Nutrizione Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera - Università di Padova





# Indice

<b>PREFAZIONE</b>	9
<b>PRIMA PARTE: Gestione generale</b>	11
<b>Capitolo 1: Principi generali di nutrizione: apporti di fluidi, elettroliti, calorie, macronutrienti e micronutrienti</b> (De Rose, Costa)	13
<b>Capitolo 2: Nutrizione parenterale nel neonato con patologia chirurgica: miscele lipidiche ed altri componenti</b> (Morlacchi, Aceti, Maggiore)	23
<b>Capitolo 3: Nutrizione enterale nel neonato con patologia chirurgica addominale</b> (Maggiore, Capetti, Aceti, Morlacchi)	33
<b>Capitolo 4: Vitamine ed oligoelementi nella nutrizione enterale del neonato con patologia chirurgica addominale</b> (Maggiore, Capitanio, Aceti, Morlacchi)	41
<b>Capitolo 5: Quale latte fornire nel pre e post-operatorio in epoca neonatale</b> (Baldassarre, Pellicani, Salvatori, Gianni)	47
<b>Capitolo 6: Promozione dell'oral feeding nel neonato con patologia chirurgica addominale</b> (Aceti, Ruscelli, Maggiore)	53

<b>SECONDA PARTE: Gestione specifica</b>	61
<b>Capitolo 7: Atresia esofagea</b> (Capolupo, De Rose, Salvatori, Conforti)	63
<b>Capitolo 8: Atresie intestinali</b> (Fava, Costa)	69
<b>Capitolo 9: Ernia diaframmatica congenita</b> (Capolupo, Salvatori)	75
<b>Capitolo 10: Chilotorace</b> (Capolupo, Ottaviano, Liotto, Conforti, Salvatori)	81
<b>Capitolo 11: Difetti della parete addominale</b> (Scuderi, Betta)	89
<b>Capitolo 12: Malattia di Hirschsprung</b> (Conforti, Decembrino, Liotto)	95
<b>Capitolo 13: Enterocolite necrotizzante</b> (Costa, Verlato)	101
<b>Capitolo 14: Gestione del neonato con enterostomia</b> (Costa, Fava)	117
<b>Capitolo 15: Management a medio e lungo termine del neonato con sindrome dell'intestino corto (SBS)</b> (Liotto, Morlacchi, Natalizio, Baldassarre)	123

<b>TERZA PARTE: Nuove opportunità di ricerca</b>	133
<b>Capitolo 16: La crescita e lo sviluppo del neonato chirurgico</b> (Consaes, Gianni, Verlato)	135
<b>Capitolo 17: Il microbioma intestinale</b> (Decembrino)	147
<b>Capitolo 18: Nutrizione e nuove evidenze nell'ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)</b> (De Rose, Verlato, Conforti)	155



# Prefazione

Con grande soddisfazione presentiamo quest'opera originale frutto del lavoro collaborativo e multidisciplinare di due rilevanti Gruppi di Studio della nostra Società con esperti di altre Società scientifiche dell'area pediatrica.

In particolare, l'incontro del Gruppo di Studio del Neonato Chirurgico e di quello di Nutrizione e Gastroenterologia Neonatale con autorevoli esponenti della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica e della Società Italiana di Nutrizione Pediatrica ha prodotto il presente "Manuale di Nutrizione Enterale e Parenterale per il Neonato Chirurgico": un'opera che, siamo sicuri, sarà accolta con grande favore dalla Comunità neonatologica italiana.

Sappiamo bene quanto le problematiche nutrizionali siano centrali nell'assistenza di tutti i neonati patologici, nel caso dei neonati chirurgici per le intrinseche caratteristiche di questi pazienti legate talvolta alla patologia di base e alle conseguenze stesse dell'intervento chirurgico; peraltro, i fabbisogni di nutrienti e le loro vie di somministrazione possono variare in modo considerevole rispetto a quelli codificati per le altre popolazioni di neonati.

Ecco perché da più parti si sentiva la necessità di un documento che facesse chiarezza e di un aggiornamento clinico-scientifico su queste problematiche che rappresentasse un punto di riferimento certo per tutti coloro che nelle Neonatologie italiane si occupano dell'assistenza di questi neonati.

Oggi il "**Manuale di Nutrizione Enterale e Parenterale per il Neonato Chirurgico**" rappresenta quel documento da tutti atteso ed è perciò doveroso da parte nostra ringraziare tutti coloro che hanno partecipato attivamente alla sua realizzazione e, in particolare, chi ha coordinato con competenza e dedizione questo splendido gruppo di lavoro.

Luigi Orfeo  
Past President  
Società Italiana di Neonatologia

Massimo Agosti  
Presidente  
Società Italiana di Neonatologia



# Prima Parte: Gestione generale





## Principi generali di nutrizione: apporti di fluidi, elettroliti, calorie, macronutrienti e micronutrienti

Domenico Umberto De Rose<sup>1</sup>, Simonetta Costa<sup>2</sup>

1. Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” IRCCS, Roma;
2. Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli” IRCCS, Roma.

La gestione della nutrizione nel neonato chirurgico è particolarmente importante, in quanto un adeguato apporto di nutrienti è essenziale per migliorare la sopravvivenza e l’outcome neuroevolutivo. La sopravvivenza dei neonati affetti da anomalie congenite è considerevolmente migliorata negli ultimi 20 anni: sicuramente una corretta gestione della nutrizione parenterale ed enterale giocano un ruolo chiave in questo miglioramento (1).

I neonati crescono molto velocemente ed hanno una composizione corporea diversa rispetto a quella del bambino e dell’adulto, per cui non tollerano periodi prolungati di digiuno. Infatti, i neonati, soprattutto se pretermine, hanno minori riserve corporee di grassi ed una percentuale di acqua totale più alta, che va dall’80% nel neonato pretermine al 70% nel neonato a termine, fino al 60-65% del lattante e del bambino (2,3).

### Nutrizione parenterale ed enterale

La nutrizione parenterale rappresenta l’unico mezzo per fornire gli apporti adeguati di macro e micronutrienti sin dalle prime ore di vita in tutti i casi di alimentazione enterale impossibile, controindicata o insufficiente, con un’infusione di glucosio, amminoacidi, lipidi, elettroliti, oligoelementi e vitamine, con osmolarità > 900 mOsm/l, attraverso un catetere venoso centrale (CVC). In caso di interventi minori e non sull’addome, laddove sia possibile fornire una quota di alimentazione enterale (almeno 80-120 ml/kg/die), è possibile fornire una nutrizione parenterale ad osmolarità ridotta (< 900 mOsm/l) anche attraverso un accesso venoso periferico.

Una volta superata la fase acuta, la durata della nutrizione parenterale deve essere infatti individualizzata per ogni neonato in funzione del rapporto rischi/benefici relativo alla permanenza del CVC in situ (con infezioni o trombosi), alla somministrazione della nutrizione parenterale e alla tolleranza dell’alimentazione enterale.

Per quanto riguarda la somministrazione della nutrizione enterale, si possono prevedere due fasi:

1. **Alimentazione trofica** (minimal enteral feeding, MEF), ovvero la somministrazione di piccole quantità di latte (fino a 24 ml/kg/die) finalizzata alla promozione della maturazione e della crescita del tratto gastrointestinale attraverso la stimolazione del rilascio dei fattori di crescita e di ormoni.
2. **Alimentazione nutritiva** (nutrizione enterale vera e propria), con lo scopo di nutrire l’organismo, promuovere l’anabolismo e la crescita ponderale.

Si definisce **full enteral feeding (FEF)** la nutrizione enterale che garantisce un quoziente idrico pari a 150-180 ml/kg/die con apporti calorici di 105-135 kcal/kg/die, che venga tollerata per almeno 72 ore consecutive.

### Apporto parenterale di fluidi ed elettroliti

Fin dalle prime giornate di vita, è necessario prevedere un adeguato apporto di fluidi (**Tabella 1**), per assecondare la contrazione fisiologica del compartimento extracellulare, evitando sia il sovraccarico idrico che la disidratazione. Un calo ponderale è normale fino al 10% nel neonato a termine, mentre nei neonati di basso peso un calo ponderale adeguato è compreso tra il 7 ed il 10%. La natremia, che

rappresenta il parametro più indicativo della tonicità dei liquidi extracellulari, permette di modificare e personalizzare gli apporti di fluidi.

Nei primi giorni di vita, in caso di calo ponderale ed ipernatremia, è necessario aumentare l'apporto di fluidi, mentre in caso di peso invariato o in crescita è necessario restringere l'apporto.

Inoltre, occorre considerare che le perdite insensibili dalla pelle sono particolarmente alte nel neonato di basso peso (fino a 80-100 ml/kg/die).

Il normale metabolismo idrico è favorito da una corretta gestione degli elettroliti, che devono essere forniti a partire dalla fase di contrazione del compartimento fluido extracellulare (intravascolare e interstiziale), caratterizzato dalla perdita iniziale di peso corporeo (**Tabella 2**).

Nei neonati di basso peso, sodio e potassio possono essere somministrati dal primo giorno di vita in concomitanza degli apporti di proteine e calorie raccomandati, a patto che la diuresi sia valida. L'assunzione di cloro dovrebbe essere leggermente inferiore rispetto alla somma delle assunzioni di Sodio e Potassio ( $\text{Na}+\text{K}-\text{Cl} = 1-2 \text{ mmol/kg/die}$ ) per evitare un'assunzione eccessiva di cloro ed il rischio di acidosi metabolica iatrogena (4,5).

Con particolare riferimento ai pazienti con stomia, le perdite gastrointestinali di elettroliti generalmente rappresentano un problema in cronico più che in acuto. Questi pazienti richiedono una supplementazione di elettroliti e sono a rischio in particolare per quanto riguarda il sodio ed il bicarbonato. Le perdite gastrointestinali di fluidi e di elettroliti possono essere esacerbate dal carico osmotico dato dalla nutrizione enterale, noto come "dumping syndrome" che può ostacolare la tolleranza ed il raggiungimento del full enteral feeding (vedi capitolo "Sindrome dell'intestino corto e gestione delle enterostomie").

## Apporto di calorie

I neonati necessitano di un apporto calorico maggiore rispetto a bambini più grandi: il fabbisogno energetico di un neonato pretermine di peso estremamente basso (<1000 g) è compreso tra 130 e 150 kcal/kg/die, quello di un neonato a termine è di 100-120 kcal/kg/die, rispetto ai 60-80 kcal/die di un bambino di 10 anni. Delle 100-120 kcal/kg/die necessarie per il metabolismo di un neonato a termine, circa 40-70 kcal/kg/die sono necessarie per il metabolismo di mantenimento, 50-70 kcal/kg/die per la crescita (sintesi di tessuti e deposito di energia), e fino a 20 kcal/kg/die per recuperare i nutrienti persi tramite le feci e le urine. È sufficiente, tuttavia, un apporto minore (110-120 kcal/die nel neonato pretermine e 90-100 kcal/kg/die nel neonato a termine) in caso di nutrizione parenterale totale (minori perdite attraverso le feci) e di permanenza all'interno di un'incubatrice (minore dispendio energetico per la termoregolazione) (6).

Il gold standard per la misurazione del fabbisogno energetico a riposo sarebbe la calorimetria diretta, dove il paziente è posto in una camera termicamente isolata. Non potendo sottoporre tali neonati ad una calorimetria diretta, è possibile una valutazione in seconda istanza mediante una calorimetria indiretta, attraverso la misurazione dell'ossigeno consumato e dell'anidride carbonica espulsa con la respirazione. Tuttavia l'accuratezza risente della posizione, delle perdite d'aria attraverso il tubo endotracheale, il circuito del ventilatore, le sonde toraciche, o di un fabbisogno d'ossigeno elevato (7,8). In alternativa, il peso, la frequenza cardiaca (misura indiretta dello stato emodinamico e metabolico) e l'età postnatale permettono di predire quale è il fabbisogno energetico a riposo del neonato (9).

Non ci sono chiare evidenze sulla necessità di fornire un apporto calorico maggiore ai neonati sottoposti a chirurgia, visti i risultati discordanti in letteratura, in relazione al tipo di intervento ed a piccoli campioni analizzati (6).

Per quanto il fabbisogno energetico sembra aumentare dal 15 al 25% nelle prime 4 ore dopo un intervento di chirurgia addominale maggiore, per poi ritornare a valori normali entro le 24 ore post-operatorie (10), dopo



le prime 24 ore post-operatorie non sono state osservate modifiche riguardo il fabbisogno energetico (11). Al momento, quello che sappiamo è che la crescita è ostacolata durante uno stress acuto, per cui la scelta dell'apporto calorico deve essere personalizzata, facendo riferimento all'andamento del peso e dello stato emodinamico del neonato.

## Apporto parenterale di macronutrienti (Tabella 3 e 4)

### 1. Carboidrati

Tra i carboidrati, il glucosio rappresenta il principale substrato energetico utilizzato da tutti gli organi, in particolare a livello dell'encefalo, dei reni e dei globuli rossi. Gli adulti possono mobilizzare glucosio dalle proprie riserve di glicogeno al bisogno, mentre tali riserve sono limitate nel neonato a termine, ed ancor più nel neonato pretermine. La limitata disponibilità di glicogeno porta alla necessità di un apporto esogeno di glucosio continuo (12).

Nei neonati sottoposti a nutrizione parenterale a lungo, la velocità di ossidazione del glucosio è circa 18 g/kg/die, che corrisponde ad una velocità di infusione di glucosio di 12 mg/kg/min. Non è raccomandato superare questi valori, attraverso la nutrizione parenterale, per evitare episodi di iperglicemia (13).

L'iperglicemia, identificata nel post-operatorio dei neonati con NEC, è stata associata ad un'aumentata morbilità e mortalità (14).

Non esistono inoltre raccomandazioni riguardo la somministrazione di insulina per trattare l'iperglicemia correlata allo stress (15).

Una prudente somministrazione di insulina può essere considerata in caso di persistenza dell'iperglicemia nonostante la riduzione dell'apporto di glucosio e la correzione delle altre cause di iperglicemia, quali infezioni sottostanti.

### 2. Lipidi

I lipidi sono una fonte di energia alternativa al glucosio, utile per prevenire il deficit di acidi grassi e facilitare l'apporto di vitamine liposolubili. Vengono di solito introdotti lentamente, soprattutto nei neonati pretermine (6)

Le miscele lipidiche più utilizzate (ad es. Intralipid®) per la composizione delle sacche di nutrizione parenterale sono composte di olio di soia, che è ricco di trigliceridi a lunga catena (LCT). Tuttavia, una frequente complicanza di una nutrizione parenterale prolungata è l'incidenza della colestasi (parenteral-nutrition associated cholestasis, PNAC), fino ad arrivare ad un'insufficienza epatica vera e propria (intestinal failure-associated liver disease, IFALD). Queste condizioni sono state associate alla presenza nell'olio di soia di acidi grassi omega-6, che sono ritenuti pro-infiammatori rispetto agli acidi grassi omega-3. Recentemente si sta diffondendo l'utilizzo di miscele lipidiche multicomponente, contenenti olio di soia, trigliceridi a media catena (MCT), olio di oliva ed olio di pesce (ad es. SMOFlipid®), che sono state associate ad una riduzione dell'incidenza / risoluzione della colestasi, e ad una minore incidenza o severità di IFALD, dovute ad una maggior presenza di omega-3 rispetto agli omega-6 (16).

Una migliore crescita durante il ricovero, in particolare della circonferenza cranica, è stata riscontrata con l'utilizzo di una miscela lipidica multicomponente in diversi trial randomizzati.

La plausibilità biologica di questi risultati è che la presenza di acido docosaesaenoico (DHA), un acido grasso polinsaturo a lunga catena omega-3 derivato dall'olio di pesce, che è presente nelle membrane cellulari (in particolare della corteccia cerebrale), possa favorire la crescita neuronale, la proliferazione, la differenziazione e la sinaptogenesi (17,18)

I controlli periodici degli esami ematochimici (inizialmente a 48 ore dall'inizio dell'infusione, poi ogni 7-10 giorni) sono utili per la gestione dell'eventuale iperlipidemia. Un possibile approccio alla gestione dell'iperlipidemia è il seguente:

- Apporto lipidico ridotto di 1 g/kg/die se la trigliceridemia è compresa tra 265-440 mg/dl;
- Apporto lipidico ridotto a 0.5 g/kg/die se > 440 mg/dl. In particolare, se i livelli plasmatici di trigliceridi sono >440 mg/dl, si raccomanda di ridurre e non interrompere il dosaggio, controllando la trigliceridemia nuovamente a 48-72 ore dall'ultima modifica (19).

### 3. **Proteine**

La somministrazione di un adeguato apporto di proteine è necessaria per garantire la crescita e lo sviluppo dei neonati, che hanno un elevato turn-over di proteine (6-12 g/kg/die) e riserve limitate di proteine.

Al di là del ritardo di crescita, il deficit di proteine è stato associato ad atrofia muscolare, deficit immunitari e scarsa riparazione delle ferite (20).

L'apporto minimo di proteine richiesto dai neonati chirurgici a termine è di almeno 1.5 g/kg/die, da incrementare fino a 3 g/kg/die nel neonato a termine e 3.5 g/Kg/die nel neonato pretermine (6,20): apporti più elevati fino a 3.5-4 g/kg/die potrebbero essere ben tollerati come nel neonato pretermine *very low birthweight*, ma non ci sono evidenze in merito (12)

Nei neonati con malnutrizione severa o con perdite aggiuntive (ad es. digiunostomia, ileostomia), gli apporti necessari di proteine sono maggiori (21).

I controlli periodici degli esami ematochimici sono fondamentali per la gestione dell'eventuale iperazotemia. L'apporto proteico potrà essere modificato nel modo seguente:

- Aumentato di 0.5 g/Kg/die se azoto ureico <10 mg/dL (espresso come BUN, blood urea nitrogen);
- Ridotto di 0.5 g/Kg/die se azoto ureico 31-40 mg/dL;
- Ridotto di 1 g/Kg/die se azoto ureico 41-60 mg/dL;
- Ridotto di 2 g/Kg/die se azoto ureico >60 mg/dL.

con controllo dell'azoto ureico a 24 ore da ogni modifica (22).

In caso di crescita insufficiente invece, con la sola alimentazione enterale a base di latte materno, è necessario procedere a fortificare il latte materno, soprattutto nei neonati pretermine con peso alla nascita < 1800 g. È possibile fortificare il latte materno fresco o donato quando sono già ben tollerati 40-100 ml/kg/die per almeno 24 ore, attraverso fortificanti polimerici (ad es. Aptamil BMF - Danone® Nutricia®, PreNan FM85 - Nestlé) da aggiungere al latte (23).

### **Apporto parenterale di micronutrienti (Tabella 3 e 4)**

I micronutrienti sono composti da vitamine e oligoelementi essenziali per molti processi metabolici. Nei neonati chirurgici, il metabolismo di questi micronutrienti può essere alterato durante i periodi di stress (quale l'intervento chirurgico), o attraverso una perdita eccessiva a causa della diarrea o dello stomia output. Gli oligoelementi essenziali includono zinco, ferro, rame, selenio, manganese, ioduro, molibdeno e cromo. Le vitamine possono essere suddivise in idrosolubili (acido ascorbico, tiamina, riboflavina, piridossina, niacina, acido folico, vitamina B12) e liposolubili (vitamine A, E, D, K). Queste vitamine e minerali vengono abitualmente somministrati attraverso la nutrizione parenterale mentre progredisce la nutrizione enterale. Altri oligoelementi, come iodio e ferro, non vengono di solito forniti nella nutrizione parenterale. Nel neonato chirurgico, la fonte di ferro è data dalle trasfusioni di sangue, in assenza di una possibilità

di supplementare il ferro per via enterale, mentre lo iodio viene assorbito attraverso l'applicazione di disinfettanti cutanei, come lo iodopovidone (Betadine®) (24)

Durante i periodi di malattia critica e di ipermetabolismo, alcuni micronutrienti, come le vitamine C ed E ed il selenio, diventano importanti antiossidanti che neutralizzano gli effetti delle specie reattive dell'ossigeno prodotte attraverso l'aumento del metabolismo ossidativo. Neonati chirurgici affetti da diarrea o eccessive perdite dalla stomia possono richiedere una maggiore integrazione di micronutrienti, in particolare zinco e selenio (25,26).

La carenza di zinco è stata associata a predisposizione alle infezioni, oltre a mancata crescita, scarsa guarigione delle ferite e deficit immunitari (27), così come un aumentato rischio di infezioni nel neonato è stato associato anche al deficit di selenio (28).

**Tabella 1: Apporto idrico endovenoso consigliato nel neonato (indicazioni ESPGHAN)**

<b>Neonato a termine</b>							
giorno di vita	1	2	3	4	5	6	7
range quoziente idrico ml/Kg	40-60	50-70	60-80	60-100	100-140	140-170	140-170
incremento ml/kg/die	Ql g1	+10	+10	+20	+20	+20	+20
<b>Pretermine &gt;1500 g</b>							
giorno di vita	1	2	3	4	5	6	7
range quoziente idrico ml/Kg	60-80	80-100	100-120	120-140	140-160	140-160	140-160
Incremento ml/kg/die	Ql g1	+20	+20	+20	+20	=	=
<b>Pretermine 1000-1500 g</b>							
giorno di vita	1	2	3	4	5	6	7
range quoziente idrico ml/Kg	70-90	90-110	110-130	130-150	160-180	160-180	160-180
Incremento ml/kg/die	Ql g1	+20	+20	+20	+20	=	=
<b>Pretermine &lt;1000 g</b>							
giorno di vita	1	2	3	4	5	6	7
range quoziente idrico ml/Kg	80-100	100-120	120-140	140-160	160-180	160-180	160-180
Incremento ml/kg/die	Ql g1	+20	+20	+20	+20	=	=

**Tabella 2: Apporto elettrolitico endovenoso consigliato nel neonato a termine e pretermine (indicazioni ESPGHAN).**

giorno di vita	1	2	3	4	5	6	7
<b>Na mmol/Kg/die</b>							
Neonato a termine	0-2	0-2	0-2	1-3	1-3	2-3	2-3
Pretermine >1500g	0-2 (3)	0-2 (3)	0-2 (3)	2-5	2-5	2-5	2-5
Pretermine <1500g	0-2 (3)	0-2 (3)	0-5 (7)	2-5 (7)	2-5 (7)	2-5 (7)	2-5 (7)
<b>K mmol/Kg/die</b>							
Tutti i neonati	0-3	0-3	0-3	2-3	2-3	2-3	2-3
<b>Cl mmol/Kg/die</b>							
Tutti i neonati	0-3	0-3	0-3	2-5	2-5	2-5	2-5

**Tabella 3. Apporti nutrizionali parenterali di macro e micronutrienti consigliati nel neonato a termine (indicazioni ESPGHAN).**

Giorno di vita		1	2	3	4	5	6	7	Max
Glucosio	g/kg/die	5-6	6-7	7-8	8-9	9-11	10-13	12-15	15
Proteine	g/kg/die	1-1.25	1.5	1.75-2	2-2.5	2.25-3	2.5-3	3	3.5
Lipidi	g/kg/die	1-2	1.5-2.5	2-2.5	2.5-3	3	3	3-3.5	3.5
Calcio	mg/kg/die	30-40	35-40	40-50	50-60	50-60	55-60	55-70	90
Fosforo	mg/kg/die	20	20-25	30	35	40	40-45	40-55	70
Magnesio	mg/kg/die	0	0	5	5	5	5	5	10
Oligoelementi (Peditrace®)	ml/kg/die	0	1	1	1	1	1	1	1
Vitamine idrosolubili (Vitalipid®)	ml/kg/die	(1)	1	1	1	1	1	1	1
Vitamine liposolubili (Vitalipid®)	ml/kg/die	(4)	4	4	4	4	4	4	4

**Tabella 4. Apporti nutrizionali parenterali di macro e micronutrienti consigliati nel neonato pretermine (indicazioni ESPGHAN).**

<b>Giorno di vita</b>		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>Max</b>
Glucosio	g/kg/die	7-8	8-9	9-10	10-12	11-14	12-15	13-15	15
Proteine	g/kg/die	1.5	2	2.5	3	3	3	3	3.5
Lipidi	g/kg/die	1.5	2	2.5	3	3	3.5	3.5	3.5
Calcio	mg/kg/die	30	40	50	60	70	80	85	85
Fosforo	mg/kg/die	30	35	40	45	50	55	55	55
Magnesio	mg/kg/die	0	0	5	5	5	5	5	10
Oligoelementi (Peditrace®)	ml/kg/die	0	1	1	1	1	1	1	1
Vitamine idrosolubili (Vitalipid®)	ml/kg/die	(1)	1	1	1	1	1	1	1
Vitamine liposolubili (Vitalipid®)	ml/kg/die	(4)	4	4	4	4	4	4	4

## Capitolo 1 - Bibliografia

1. Pierro A, Eaton S. *Metabolism and nutrition in the surgical neonate*. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2008; 17: 276-284.
2. Friedman Z, Danon A, Stahlman MT, Oates JA. *Rapid onset of essential fatty acid deficiency in the newborn*. *Pediatrics*. 1976 Nov;58(5):640-9.
3. Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker JN, Pfister M. *Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children*. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Dec;54(12):1183-204.
4. Pierro A, Eaton S. *Chapter 39 - Nutrition in the neonatal surgical patient*. In: *Neonatal Nutrition and Metabolism. Second Edition*, ed. P. Thureen and W. Hay. Cambridge University Press 2006.
5. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. *ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes*. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt B):2344-2353.
6. Eaton S, et al. *Chapter 8 - Fluid, electrolyte and nutritional support of the surgical neonate*. In P.D. Losty et al. (eds.), *Rickham's Neonatal Surgery*. 2018 Springer-Verlag.
7. Lev S, Cohen J, Singer P. *Indirect calorimetry measurements in the ventilated critically ill patient: facts and controversies - the heat is on*. *Crit Care Clin*. 2010;26(4):e1-e9.
8. Bellef, Johnson KJ, Dove EL. *Effect of Body Position on Energy Expenditure of Preterm Infants as Determined by Simultaneous Direct and Indirect Calorimetry*. *Am J Perinatol*. 2017 Apr;34(5):493-498.
9. Pierro A, Jones MO, Hammond P, Donnell SC, Lloyd DA. *A new equation to predict the resting energy expenditure of surgical infants*. *J Pediatr Surg*. 1994 Aug;29(8):1103-8.
10. Jones MO, Pierro A, Hammond P, Lloyd DA. *The metabolic response to operative stress in infants*. *J Pediatr Surg*. 1993;28(10):1258-62.
11. Shanbhogue RLK, Lloyd DA. *Absence of hypermetabolism after operation in the newborn- infant*. *J Parenter Enteral Nutr*. 1992;16(4):333-6.
12. Engelstad HJ, Warner BW. *Chapter 7 - Nutrition for the Surgical Neonate*. In: *Neonatology Questions and Controversies / Gastroenterology and Nutrition*. Elsevier, 2018
13. Jones MO, Pierro A, Hammond P, Nunn A, Lloyd DA. *Glucose utilization in the surgical newborn infant receiving total parenteral nutrition*. *J Pediatr Surg*. 1993 Sep;28(9):1121-5.
14. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A. *Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis*. *J Pediatr Surg*. 2004 Jun;39(6):898-901; discussion 898-901.
15. Arsenault D, Brenn M, Kim S, Gura K, Compher C, Simpson E; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors; Puder M. *A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: hyperglycemia and hypoglycemia in the neonate receiving parenteral nutrition*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 Jan;36(1):81-95.
16. Huff KA, Breckler F, Cruse W, Szeszycki E, Vanderpool C. *Pediatric Smoflipid Therapy: Patient Response and Safety Concerns*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021 May;45(4):792-799.
17. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Carnielli VP, Vaz FM, van den Akker CH, van Goudoever JB. *Growth and fatty acid profiles of VLBW infants receiving a multicomponent lipid emulsion from birth*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):417-427.
18. Costa S, Cocca C, Barone G, Catenazzi P, Gallini F, Maggio L, Fusco FP, Vento G. *Growth of Head Circumference and Body Length in Preterm Infants Receiving a Multicomponent vs a Soybean-Based Lipid Emulsion: A Randomized Controlled Trial*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021 Jan;45(1):94-101.
19. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. *ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids*. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt B):2324-2336.

20. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. *ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids*. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt B):2315-2323.
21. veZlotkin SH, Stallings VA, Pencharz PB. *Total parenteral nutrition in children*. *Pediatr Clin North Am*. 1985;32(2):381-400
22. Costa S, Fusco FP, Nobile S, Priolo F. *Nutrizione enterale e parenterale del neonato*. In: *Manuale di Neonatologia. Guida alla buona pratica clinica*. G. Vento. Edizioni Scientifiche Falco 2023 - ISBN-13 979-1280774385.
23. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, Gerasimidis K, van Goudoever JB, Haiden N, Iacobelli S, Johnson MJ, Meyer S, Mihatsch W, de Pipaon MS, Rigo J, Zachariassen G, Bronsky J, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Norsal L, Verduci E, Domellöf M. *Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):248-268.
24. Burjonrappa SC, Miller M. *Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate*. *J Pediatr Surg*. 2012;47(4):760-771.
25. Suita S, Ikeda K, Hayashida Y, Naito K, Handa N, Doki T. *Zinc and copper requirements during parenteral nutrition in the newborn*. *J Pediatr Surg*. 1984 Apr;19(2):126-30.
26. D'Aniello R, Terquem EL, Poupon J, Assaf Z, Kermorvant-Duchemin E, Maggio L, Lapillonne A. *Parenteral Zinc Intake in Newborns With Jejunostomy or Ileostomy: Results of a Monocentric Cohort Study*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Apr;70(4):521-526.
27. Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jiménez A. *The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants*. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):1002-9.
28. Darlow BA, Austin NC. *Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003312.





### Nutrizione parenterale nel neonato con patologia chirurgica: miscele lipidiche ed altri componenti

Laura Morlacchi<sup>1</sup>, Arianna Aceti<sup>2,3</sup>, Elena Maggiora<sup>4,5</sup>

1. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale "F. Del Ponte", ASST-Settelaghi, Varese
2. Terapia Intensiva Neonatale, IRCCS AOU Bologna
3. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna
4. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria, Ospedale Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
5. Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

La nutrizione parenterale (NP) svolge un ruolo chiave nella gestione nutrizionale dei neonati affetti da patologia chirurgica, in particolare in caso di patologie gastrointestinali, congenite o acquisite.

Questi neonati necessitano spesso di NP prolungata e sono particolarmente a rischio di complicanze nutrizionali e metaboliche e di difficoltà di crescita, sia nella fase acuta/post-acuta sia nel lungo termine (1).

I nutrienti contenuti all'interno delle formulazioni di NP (carboidrati, lipidi, proteine, vitamine e oligoelementi) svolgono una funzione fondamentale e interdipendente. I substrati calorici principali sono rappresentati da carboidrati e lipidi, le proteine sono fondamentali per la formazione dei tessuti. Il rispetto del corretto rapporto tra substrato energetico e apporto proteico è indispensabile per garantire un utilizzo anabolico delle proteine e limitarne il più possibile l'ossidazione (2). È infatti noto che la somministrazione endovenosa bilanciata di calorie di natura lipidica e/o glucidica riduce l'ossidazione delle proteine e quindi il loro utilizzo a scopo energetico (3,4).

#### FLUIDI

Garantire un adeguato apporto idrico nei neonati con patologia chirurgica è fondamentale.

L'obiettivo della gestione dei fluidi in questi pazienti deve prevederne non solo il rispetto delle richieste di mantenimento e di crescita ma anche provvedere alla restituzione delle eventuali perdite.

Il monitoraggio del peso e il controllo dell'equilibrio elettrolitico sono strumenti utili per consentire un adeguato apporto di liquidi in questa categoria di neonati, particolarmente esposti al rischio di alterazione del bilancio idrico (5). Nel periodo post-operatorio, infatti, i neonati sono spesso sedati e presentano una riduzione della filtrazione glomerulare, risultando quindi più facilmente esposti a un rischio di sovraccarico di liquidi con conseguente edema per accumulo a livello interstiziale.

In questi neonati è pertanto mandatorio considerare attentamente il bilancio idrico, vale a dire calcolare accuratamente le entrate e le uscite, conteggiando e/o stimando le perdite in corso (diuresi, alvo, ristagno gastrico e/o biliare, perdite da stomie o tubi di drenaggio) e garantendo un'adeguata perfusione (valutata in base alle caratteristiche di età gestazionale (EG) e peso del neonato, alla frequenza cardiaca, alla pressione arteriosa sistemica, al riempimento capillare, al colorito cutaneo e alla diuresi) (5).

Nei neonati chirurgici può verificarsi anche una perdita addizionale di elettroliti, in particolare in caso di presenza di enterostomia, occlusione intestinale e/o drenaggi toracici o addominali (6). In questi casi il contenuto di elettroliti dei liquidi persi non può essere previsto in modo preciso, ma può essere stimato tenendo in considerazione la concentrazione degli elettroliti nei diversi liquidi biologici (7).

## APPORTO ENERGETICO

Rispetto al bambino più grande e all'adulto, i neonati presentano una riserva calorica inferiore, un ritmo di crescita più rapido e una richiesta energetica significativamente più alta per unità di peso corporeo. Il metabolismo di base di un neonato è pari a circa 40-65 kcal/kg/die. Al fabbisogno energetico totale, concorrono poi la quota di energia necessaria per la crescita (sintesi tissutale ed energia di riserva), pari a 50-70 kcal/kg/die, e la quota energetica derivante dalle perdite (10-20 kcal/kg/die) (8).

Il fabbisogno energetico totale per un neonato in NP totale è di circa 100-120 kcal/kg/die (90-100 kcal/kg/die nel nato a termine) (9).

Nel periodo immediatamente successivo all'intervento chirurgico, generalmente i neonati sono a riposo per la maggior parte del tempo. I dati riportati in letteratura indicano che gli interventi di chirurgia maggiore (come la chirurgia addominale) sono seguiti solo da un moderato incremento del dispendio energetico. Studi, ormai non molto recenti, hanno stimato che, nel neonato sottoposto a intervento chirurgico, la spesa energetica di base possa variare da 33,3 a 50,8 kcal/kg/die (10). Un intervento di chirurgia addominale determina un moderato (15%) e immediato (picco a 4 ore) aumento del consumo di ossigeno e del dispendio energetico con un rapido ritorno ai valori base dopo circa 12-24 ore. Questo transitorio incremento della spesa energetica nel periodo post-operatorio dipende direttamente dalla gravità dell'intervento, è maggiore nei neonati pretermine e nei neonati che hanno più di 48 ore di vita. Quest'ultimo aspetto può dipendere da una maggiore secrezione di oppioidi endogeni nel periodo immediatamente perinatale che limita le risposte endocrine e metaboliche (11).

Dopo l'iniziale modesto e transitorio rialzo, si registra un successivo ulteriore aumento del consumo energetico solo dopo i primi 5-7 giorni del periodo post-operatorio (12).

Nel 2021, la Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) ha pubblicato un position paper relativo ai fabbisogni nutrizionali dei neonati nella fase "critica". Sebbene il focus non fosse rappresentato dal neonato chirurgico, va comunque considerato come anche in questo caso gli autori arrivassero alla conclusione che i fabbisogni energetici del neonato in condizioni critiche aumentassero soprattutto nella fase di recupero, e cioè solo dopo i primi 5-7 giorni dall'evento critico (13). Il timing di questi cambiamenti corrisponde verosimilmente alle modifiche dei livelli di catecolamine e di altri parametri biochimici ed endocrini.

## LIPIDI

### **Quali**

Nei neonati sottoposti ad intervento chirurgico, in cui spesso l'avvio di una adeguata nutrizione enterale non è immediato, la NP rappresenta la fonte principale di lipidi. La componente lipidica è importante per i processi di crescita e di maturazione cellulare, in particolare del sistema nervoso centrale, e garantisce in NP un apporto calorico fondamentale, rappresentando la fonte calorica non glucidica.

Non va, inoltre, dimenticato che la presenza dei lipidi in NP ne determina una vantaggiosa riduzione dell'osmolarità di soluzione (14).

Dal momento che la patologia chirurgica può determinare un rischio di dipendenza più o meno prolungata dalla NP e può soprattutto determinare il rallentato avvio di una adeguata nutrizione enterale, i neonati sottoposti a intervento chirurgico rappresentano anche una categoria particolarmente vulnerabile alle complicanze correlate all'apporto lipidico prolungato in NP, quali l'epatopatia associata a NP (PNALD- Parenteral nutrition associated liver disease). Quest'ultima è caratterizzata dall'instaurarsi di un quadro di colestasi (bilirubina diretta > 2 mg/dl) e può determinare un progressivo danno epatico, in particolare nei neonati di minore età gestazionale e più basso peso (15, 16).

Come noto, le miscele lipidiche attualmente disponibili per l'impiego in ambito neonatale sono disponibili come soluzione per la maggior parte al 20% e in misura minore al 10%. L'utilizzo di soluzioni al 10% è meno consigliato, in quanto, oltre a richiedere un volume maggiore, sembra associato ad una minore clearance a lungo termine dei trigliceridi (14).

Diversi sono gli aspetti che caratterizzano la composizione delle miscele lipidiche, quali il contenuto in acidi grassi essenziali, la concentrazione di acidi grassi polinsaturi (PUFA) omega-6 e omega-3, il contenuto in trigliceridi a catena media (MCT), la quantità di alfa-tocoferolo e fitosteroli (17).

Per molti anni le emulsioni lipidiche a base di soia sono state la fonte lipidica principale utilizzata per la formulazione della NP nel neonato (17). Tuttavia, il più alto contenuto di PUFA omega-6 e fitosteroli le rende potenzialmente a maggior rischio di causare danno infiammatorio e ossidativo a carico del parenchima epatico. Come noto, infatti, i derivati degli acidi grassi omega-6 (es. prostaglandine e leucotrieni sintetizzati a partire dall'acido arachidonico) sono dei mediatori di trombosì e infiammazione; i metaboliti degli acidi grassi omega-3 hanno invece proprietà antinfiammatorie. Un alterato equilibrio omega-6/omega-3 a favore degli acidi grassi omega-6 determina una condizione a maggior rischio pro-trombotico e pro-infiammatorio, mentre una prevalenza degli omega-3 è protettiva nei confronti dello sviluppo di patologie quali obesità, aterosclerosi, diabete, epatopatia, retinopatia (14).

Sono state pertanto sviluppate negli anni delle miscele lipidiche con un minore contenuto lipidico derivato dalla soia e una composizione lipidica più variegata. A questo proposito, crescente nelle ultime decadi è l'impiego di una miscela costituita da lipidi derivati da olio di soia (30%), cocco (30%), oliva (25%) e pesce (15%) con risultati favorevoli sulla riduzione del danno ossidativo e infiammatorio epatico (17).

Questa miscela contiene, inoltre, un quantitativo di alfa-tocoferolo (tipicamente contenuto nelle miscele derivanti dall'olio di pesce), dotato di potere antinfiammatorio, più elevato rispetto alle miscele derivanti dalla soia; queste ultime contengono invece gamma-tocoferolo, isoforma dotata di minore effetto antiossidante.

Risulta pertanto raccomandabile, nei neonati sottoposti a intervento chirurgico e particolarmente a rischio di NP prolungata, l'utilizzo proprio di questo tipo di miscele.

È disponibile anche una miscela derivata esclusivamente da olio di pesce, caratterizzata pertanto da un maggiore contenuto di omega-3 e da un minore contenuto di omega-6. L'utilizzo di un ridotto apporto lipidico (1 gr/kg/die) garantito con questa miscela è risultato vantaggioso nel ridurre la progressione del danno epatobiliare (in termini di riduzione dei valori di bilirubina diretta) in pazienti con PNALD. (18,19).

L'utilizzo di tale miscela è risultato, inoltre, associato a una ridotta presenza di citochine infiammatorie circolanti in neonati a particolare rischio di sviluppare colestasi (es neonati pretermine, neonati con insufficienza intestinale). Tuttavia, l'impiego di miscele a composizione lipidica derivante esclusivamente da olio di pesce per periodi tempo prolungati espone un neonato ad un rischio di deficit di acidi grassi omega-6.

In una metanalisi, volta a confrontare i benefici sulla PNALD neonatale di miscele lipidiche contenenti olio di pesce, gli autori hanno concluso che l'impiego di una miscela lipidica contenente olio di pesce (in forma esclusiva o combinata) si associava a una reversibilità della compromissione epatica (in termini di riduzione della bilirubinemia) ma non sembrava svolgere un ruolo preventivo sul suo sviluppo (20). Quest'ultimo è stato invece osservato in altri studi in cui l'utilizzo di miscele lipidiche derivanti (in forma esclusiva o combinata) da olio di pesce si è associato a una ridotta incidenza di colestasi (21,22). La metanalisi Cochrane ha valutato il ruolo delle miscele lipidiche (monocomponenti o composite) contenenti olio di pesce nel prevenire o ridurre la PNALD nel neonato pretermine con EG < 37 settimane includendo anche neonati affetti da condizioni chirurgiche. Tale metanalisi, che ha incluso

29 studi per un totale di 2037 pazienti, ha concluso che non vi erano, al momento, evidenze certe in merito all'outcome indagato (15).

Nel 2016 l'ESPGHAN ha pubblicato un position paper sull'utilizzo delle miscele lipidiche in NP, concludendo che la miscela multicomponente può contribuire a una riduzione dei valori di bilirubinemia nei pazienti in NP prolungata e che l'impiego di miscele derivanti da olio di pesce, in associazione ad una riduzione dell'utilizzo di lipidi derivati dalla soia, può determinare una risoluzione della colestasi nei pazienti con PNALD (23).

La raccomandazione a utilizzare una miscela lipidica multicomponente è ribadita anche dalle più recenti linee guida ESPGHAN relative alla NP nel paziente pediatrico (24).

In conclusione, il neonato con patologia chirurgica, candidato spesso a una NP prolungata e a un ritardato utilizzo della nutrizione enterale, è particolarmente a rischio di sviluppare PNALD. Alla luce delle evidenze ad oggi disponibili, risulta raccomandabile utilizzare nella formulazione della NP di questi neonati una miscela lipidica composta, tenendo in considerazione i possibili vantaggi della componente derivante da olio di pesce sulla prevenzione e/o riduzione della PNALD.

### **Quanti**

Fermo restando quanto detto in precedenza sulla modulazione degli apporti energetici nelle prime fasi post-intervento, per quanto concerne l'indicazione ai fabbisogni lipidici da garantire in NP non ci sono evidenze specifiche per i neonati sottoposti a intervento chirurgico.

Anche per questi neonati possono valere le indicazioni generali sulle soglie massime di apporto lipidico in NP modulate in base all'età gestazionale e al peso (apporto massimo di 3-4 gr/kg/die), con regolare monitoraggio dei valori dei trigliceridi plasmatici (da mantenere < 3 mmol/L o 265 mg/dl). Nei bambini più grandi possono essere tollerati anche concentrazioni plasmatici superiori (300-400 mg/dl) (24).

I primi controlli sono consigliati a 24-48 ore dall'inizio o dalle variazioni dell'apporto lipidico, poi ogni 7-10 giorni e successivamente a intervalli maggiori (anche mensili), facendo particolare attenzione alle condizioni associate ad un maggior rischio di ipertrigliceridemia e che possono pertanto richiedere una riduzione degli apporti lipidici: sepsi, prematurità, basso peso neonatale, restrizione di crescita intrauterina, elevati apporti glucidici (24). Anche nei casi di trombocitopenia grave idiopatica è raccomandato un attento monitoraggio dei valori di trigliceridi e una eventuale rimodulazione degli apporti lipidici (24).

Un altro aspetto da prendere in considerazione, soprattutto in caso di NP prolungata, è la modulazione quantitativa degli apporti lipidici per prevenire e limitare il rischio di PNALD. In questi pazienti, soprattutto in caso di alterazione dei valori di bilirubinemia, può essere infatti vantaggioso utilizzare degli apporti lipidici non elevati (14).

Il contenuto totale di lipidi è stato infatti correlato con il rischio di PNALD; in particolare, un apporto lipidico a dosaggio superiore a 2 gr/kg/die è stata correlato a colestasi severa, parimenti una temporanea riduzione e/o sospensione dell'apporto lipidico in NP (facendo attenzione al potenziale rischio di deficit di acidi grassi essenziali) si è mostrato efficace nella reversibilità del quadro colestatico. I vantaggi della riduzione dell'apporto lipidico in NP sul miglioramento della colestasi, anche mantenendo una miscela lipidica derivata unicamente dalla soia, sono stati confermati da diversi studi clinici (25).

In uno studio condotto su pazienti con insufficienza intestinale in NP, si osservava un miglioramento della colestasi dopo riduzione dell'apporto lipidico endovena a 1 gr/kg/die senza peraltro differenze tra i pazienti trattati con miscela derivante dalla soia e i pazienti trattati con miscela derivante esclusivamente da olio di pesce (26).

Infine, allo scopo di limitare il rischio di insorgenza di PNALD, è consigliabile procedere, quando possibile, alla ciclizzazione della NP. Tale procedura prevede la somministrazione della NP solo in

alcune ore della giornata, consentendo un intervallo variabile di tempo libero dalla infusione continua di nutrienti. Questa strategia nutrizionale può essere attuata nei pazienti in grado di assorbire almeno in parte nutrienti per via orale e/o enterale ed è risultata vantaggiosa sia come trattamento sia come prevenzione del danno epatico da NP prolungata (27,28). Nella formulazione di un programma di NP ciclica è importante rispettare il rate di infusione lipidica massimo specifico per ogni miscela.

## GLUCIDI

I glucidi rappresentano un substrato nutrizionale rilevante in NP e dovrebbero ricoprire il 50-70% dell'apporto calorico non proteico.

I neonati sottoposti a intervento chirurgico possono avere, nella fase acuta post-chirurgica, un rischio più elevato di iperglicemia a causa dell'aumento livello di catecolamine e di una condizione di possibile insulino-resistenza transitoria (29). È stata descritta una correlazione tra iperglicemia e mortalità e lunghezza della degenza anche nella popolazione neonatale (30).

La capacità di metabolizzare il glucosio può essere ulteriormente compromessa nei neonati affetti da comorbidità (prematùrità, basso peso neonatale o in caso di sepsi). Per ridurre il rischio di iperglicemia può quindi essere presa in considerazione, nell'immediato periodo postchirurgico, la riduzione dell'apporto glucidico.

Nella fase acuta, viene consigliata la riduzione transitoria dell'apporto glucidico a valori sovrapponibili al primo giorno di vita (5,8-11,5 g/kg/die per il neonato pretermine; 3,6-7,2 g/kg/die per il neonato a termine), monitorando la risposta glicemica e modulando di conseguenza gli incrementi successivi, per limitare il più possibile il rischio di ricorso alla terapia insulinica (31).

A questo proposito, valori di glicemia superiori a 145 mg/dl (8 mmol/L) sono meritevoli di attenzione, mentre il limite superiore di glicemia a cui avviare la terapia insulinica non differisce da quello indicato dalle raccomandazioni ESPGHAN: glicemia 180 mg/dL, nonostante la riduzione dell'apporto glucidico (4-6 g/kg/die nei neonati a termine e pretermine rispettivamente) (31).

Jones et al. hanno dimostrato che nei neonati chirurgici vi è una relazione negativa tra apporto di glucosio e utilizzo energetico dei lipidi somministrati. In particolare, un apporto glucidico superiore a 18 g/kg/die potrebbe favorire la conversione dei carboidrati in grassi determinando quindi l'insorgenza di steatosi epatica e favorire quindi l'instaurarsi di un quadro di PNALD (32). Tuttavia, considerando che un maggiore apporto glucidico in NP è utile per bilanciare una eventuale necessità di riduzione dell'apporto lipidico, sono riportati anche dati contrastanti. Ad esempio, nel lavoro di Jacobsen e colleghi, un apporto glucidico elevato (17,2 g/100 ml, con un apporto glucidico massimo di 25,8 gr/kg/die), ben al di sopra dei limiti superiori raccomandati dall'ESPGHAN, in un regime parenterale associato ad apporto lipidico ridotto, viene considerato utile in caso di colestasi epatica, senza rischio di complicanze metaboliche significative. (33). Tuttavia, oltre alla ridotta numerosità campionaria di questo studio, va anche ricordato che, considerando la produzione di CO<sub>2</sub> derivante dal processo di ossidazione dei substrati glucidici, la presenza di una concomitante assistenza ventilatoria o di un quadro di BPD potrebbero controindicare una NP ad elevato contenuto glucidico (33).

In conclusione, l'apporto glucidico dovrebbe essere strettamente modulato e adeguato alle esigenze metaboliche del paziente, evitando ragionevolmente apporti glucidici che superino le indicazioni proposte dall'ESPGHAN (17,3 g/kg/die pari a 12 mg/kg/minuto) (31).

## AMINOACIDI

Come già ribadito, l'apporto proteico è essenziale per consentire una adeguata crescita del neonato e,



per garantire un adeguato utilizzo anabolico delle proteine, è altresì importante che l'apporto proteico sia bilanciato da un'adeguata somministrazione di calorie, glucidiche e lipidiche (3).

Non ci sono evidenze certe su specifici apporti proteici da destinare in NP ai neonati sottoposti a intervento chirurgico (16). Appare comunque plausibile che, in questa categoria di neonati, la riparazione dei tessuti e la guarigione delle ferite possano determinare fabbisogni proteici superiori. Inoltre, i neonati pretermine e/o i neonati che presentano segni di grave malnutrizione o quelli che hanno perdite aggiuntive (es. portatori di enterostomie prossimali) possono necessitare di un fabbisogno proteico più elevato (34).

In uno studio prospettico condotto su neonati pretermine (EG < 32 settimane) che avevano subito un intervento per enterocolite necrotizzante (NEC), gli autori hanno confrontato la somministrazione di due diversi regimi proteici in NP nella prima settimana post-intervento. Il gruppo di neonati che ricevevano un maggiore apporto proteico (3,87 g/kg/die) in NP mostravano, rispetto al gruppo di neonati che ricevevano un apporto proteico minore (2,80 g/kg/die), una migliore crescita della circonferenza cranica (senza associazione significativa con altre variabili antropometriche) (35).

Le miscele aminoacidiche in commercio forniscono al neonato gli aminoacidi essenziali; tuttavia, non va dimenticato che in situazioni di particolare stress o di richiesta metaboliche alterate anche gli aminoacidi non tipicamente essenziali possono, transitoriamente, diventare tali (8,16).

La taurina (la cui sintesi deriva da metionina e cisteina), ad esempio, potrebbe svolgere un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di colestasi associata a NP, dal momento che modula la coniugazione degli acidi biliari. La dose precisa di supplementazione di questo aminoacido non è nota; in uno studio condotto da Spenser e colleghi è stato osservato un effetto positivo della taurina sulla prevenzione dello sviluppo di PNALD; tuttavia, in tale studio la supplementazione variava ampiamente, da 6 to 21,6 mg/kg/die (36).

La supplementazione con arginina sembra invece avere un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di NEC; tuttavia, non vi sono evidenze relative alla supplementazione con arginina nei neonati con NEC chirurgica (37,38).

In considerazione della sua possibile azione trofica e modulatrice sulla permeabilità della barriera mucosa intestinale, osservata in modelli sperimentali animali e in individui adulti, è stata indagata anche il ruolo della supplementazione con glutammina nei neonati affetti da patologia chirurgica. Tuttavia, gli studi condotti hanno escluso possibili benefici della sua supplementazione sia in questa categoria di pazienti sia nei neonati pretermine e di basso peso (39, 40).

In conclusione, pur non essendoci indicazioni specifiche per la gestione degli apporti aminoacidici in NP del neonato con patologia chirurgica, si potrebbe considerare di garantire un apporto di proteine nel periodo post-intervento che sia in un corretto bilancio con l'apporto energetico ridotto. Successivamente tale apporto dovrà essere incrementato fino al raggiungimento del target (2,5-3,5 g/kg/die) (9, 41).

La valutazione degli apporti deve tenere in considerazione la presenza di eventuali condizioni che ne determinino una aumentata richiesta (prematuroità, interventi di chirurgia addominale maggiore, presenza di enterostomie) e i potenziali rischi di deficit di alcuni aminoacidi usualmente non essenziali.

## **VITAMINE E OLIGOELEMENTI**

In considerazione del ruolo importante svolto nei diversi processi biologici, la supplementazione parenterale di vitamine, sia idrosolubili sia liposolubili, dovrebbe essere iniziata da subito nei neonati con patologia chirurgica. Non ci sono indicazioni relative a fabbisogni peculiari o diversi rispetto agli altri neonati. È opportuno considerare il possibile rischio di deficit in caso di NP prolungata o nei pazienti con insufficienza intestinale in cui la somministrazione per via parenterale risulta particolarmente determinante.

Anche per quanto riguarda la supplementazione di oligoelementi, non esistono indicazioni specifiche

nei neonati chirurgici. Fra gli oligoelementi, una menzione particolare merita lo zinco, in considerazione del suo rilevante ruolo nella guarigione delle ferite, nella protezione immunitaria e nella riparazione dei tessuti del tratto gastroenterico (42). I neonati con patologia chirurgica presentano pertanto degli aumentati fabbisogni di zinco e risultano anche particolarmente esposti ad un rischio di aumentata perdita. In condizioni normali, infatti, le secrezioni salivari, pancreatiche e intestinali (in particolare digiunali) contengono una significativa quantità di zinco che, in condizioni fisiologiche, viene poi riassorbito a livello del tratto più prossimale dell'intestino tenue (duodeno terminale - prima porzione digiuno) (43). I neonati con quadri di occlusione o insufficienza intestinale o portatori di enterostomia, nei quali tale processo risulta alterato, sono pertanto a particolare rischio di deficit di zinco (44).

Sintomi tipici del deficit di zinco comprendono la scarsa crescita ponderale, la presenza di acrodermatite, cheilite, glossite e una aumentata suscettibilità alle infezioni (45, 46). È pertanto raccomandato fornire da subito un apporto di zinco in NP. La dose indicata è di 400-500 g /kg/die nel neonato pretermine e di 250 g/kg/die nel neonato a termine (47), fabbisogno potenzialmente maggiore in caso di patologia chirurgica e/o di aumentate perdite. A tal proposito, la supplementazione parenterale con 500 g/kg/die di zinco si è mostrata efficace nel prevenirne il deficit nel neonato con enterostomia prossimale, sia a termine che pretermine (48).

In questa categoria di pazienti è comunque raccomandabile monitorare periodicamente i livelli di zinco e di fosfatasi alcalina (i cui ridotti livelli possono essere causati da una ridotta zinchemia) (47).

Anche i livelli di rame meritano un'attenzione particolare nei neonati sottoposti a intervento chirurgico, soprattutto se portatori di enterostomia prossimale (digiunostomia o ileostomia) (49,50).

Secondo le indicazioni ESPGHAN, è importante garantire in NP un apporto di 40 g /kg/die nel neonato pretermine e 20 g/kg/die nel neonato a termine (47), supplementazione verosimilmente non sufficiente in caso di perdite aumentate.

In uno studio condotto su neonati portatori di stomie, infatti, la supplementazione di 20 g /kg/die si è mostrata insufficiente per prevenire il deficit di rame (51).

Considerando la via di eliminazione del rame attraverso la bile, può essere utile monitorarne i livelli e valutarne in modo attento gli apporti in caso di PNALD, a causa del rischio di epatotossicità derivante dall'accumulo. A differenza di quanto si considerava in passato, non è attualmente considerato utile sospendere di default l'apporto parenterale di rame in caso di colestasi, in considerazione del rischio di deficit che tale pratica potrebbe determinare (47).

### **Messaggi chiave:**

- Nel neonato con patologia chirurgica è fondamentale considerare attentamente il bilancio idrico, calcolando accuratamente le entrate e le uscite. Questi neonati presentano un aumentato rischio di disidratazione/sovraccarico di liquidi e diselettrolitemia.
- Gli interventi di chirurgia maggiore causano nel neonato un moderato, immediato aumento del dispendio energetico con un successivo rapido ritorno ai valori di base. Non si riscontra un ulteriore incremento della spesa energetica nei successivi primi 5-7 giorni post-operatori.
- Nella formulazione della NP dei neonati con patologia chirurgica è raccomandabile utilizzare una miscela lipidica multicomponente e modulare, soprattutto nei casi di NP prolungata o di insorgenza di PNALD, gli apporti lipidici. Quando possibile, nei casi di NP prolungata, la ciclizzazione della NP dovrebbe essere presa in considerazione.
- Non ci sono indicazioni specifiche relative agli apporti proteici in NP nei neonati con patologia chirurgica. Nei casi caratterizzati da perdite addizionali (es. enterostomie, tubi di drenaggio) può essere necessario garantire un apporto proteico superiore.

- Per ridurre il rischio di iperglicemia può essere presa in considerazione, nell'immediato periodo postchirurgico, la riduzione dell'apporto glucidico, monitorando la risposta glicemica e modulando di conseguenza gli incrementi successivi, per limitare il più possibile il rischio di ricorso alla terapia insulinica. L'apporto glucidico non dovrebbe essere superiore a quanto indicato dalle attuali raccomandazioni (17.3 g/kg/die).
- Neineonatisottoposti a intervento chirurgico è importante la tempestiva supplementazione di vitamine e oligoelementi, in particolare nei neonati portatori di enterostomie.

## Capitolo 2 - Bibliografia

1. Ou J, Courtney CM, Steinberger AE, Tecos ME, Warner BW. Nutrition in Necrotizing Enterocolitis and Following Intestinal Resection. *Nutrients*. 2020 Feb 18;12(2):520.
2. Pierro A, Carnielli V, Filler RM, Smith J, Heim T. Characteristics of protein sparing effect of total parenteral nutrition in the surgical infant. *J Pediatr Surg*. 1988 Jun;23(6):538-42.
3. Jones MO, Pierro A, Garlick PJ, McNurlan MA, Donnell SC, Lloyd DA. Protein metabolism kinetics in neonates: effect of intravenous carbohydrate and fat. *J Pediatr Surg*. 1995 Mar;30(3):458-62.
4. Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Zucker C, Dell RB, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr*. 1988 Oct;113(4):713-21.
5. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt B):2344-2353
6. Christian VJ, Polzin E, Welak S. Nutrition Management of Necrotizing Enterocolitis. *Nutr Clin Pract*. 2018 Aug;33(4):476-482.
7. Gruppo di Nutrizione Parenterale Neonatale. *Manuale di Nutrizione Parenterale Neonatale*, ed Biomedica, 2017; 9:110-112.
8. Pierro A, Eaton S. Metabolism and nutrition in the surgical neonate. *Semin Pediatr Surg*. 2008 Nov;17(4):276-84.
9. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt B):2309-2314.
10. Pierro A, Carnielli V, Filler RM, Kicak L, Smith J, Heim TF. Partition of energy metabolism in the surgical newborn. *J Pediatr Surg*. 1991 May;26(5):581-6.
11. Powis MR, Smith K, Rennie M, Halliday D, Pierro A. Effect of major abdominal operations on energy and protein metabolism in infants and children. *J Pediatr Surg*. 1998 Jan;33(1):49-53.
12. Jones MO, Pierro A, Hammond P, Lloyd DA. The metabolic response to operative stress in infants. *J Pediatr Surg*. 1993 Oct;28(10):1258-62; discussion 1262-3.
13. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, Gerasimidis K, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Lapillonne A, Norsa L, Verduci E, Domellöf M; ESPGHAN Committee on Nutrition. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Aug 1;73(2):274-289.
14. Norsa L, Nicastro E, Di Giorgio A, Lacaille F, D'Antiga L. Prevention and Treatment of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Children. *Nutrients*. 2018 May 24;10(6):664
15. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 4;6(6):CD013163.
16. Guiducci S, Duci M, Moschino L, Meneghelli M, Fascetti Leon F, Bonadies L, Cavicchiolo ME, Verlato G.



*Providing the Best Parenteral Nutrition before and after Surgery for NEC: Macro and Micronutrients Intakes. Nutrients.* 2022 Feb 22;14(5):919.

17. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Feb;56(2):118-26.
18. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. High rates of resolution of cholestasis in parenteral nutrition-associated liver disease with fish oil-based lipid emulsion monotherapy. *J Pediatr.* 2013 Apr;162(4):793-798.e1.
19. Nehra D, Fallon EM, Potemkin AK, Voss SD, Mitchell PD, Valim C, Belfort MB, Bellinger DC, Duggan C, Gura KM, Puder M. A comparison of 2 intravenous lipid emulsions: interim analysis of a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Aug;38(6):693-701.
20. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr.* 2015 Feb;145(2):277-83.
21. Vayalthrikkovil S, Bashir RA, Rabi Y, Amin H, Spence JM, Robertson HL, Lodha A. Parenteral Fish-Oil Lipid Emulsions in the Prevention of Severe Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* 2017 Jun;34(7):705-715.
22. Kotiya P, Zhao X, Cheng P, Zhu X, Xiao Z, Wang J. Fish oil- and soy oil-based lipid emulsions in neonatal parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Oct;70(10):1106-1115.
23. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, Hulst JM, Indrio F, Lapillonne A, Mihatsch W, Molgaard C, van Goudoever J, Fewtrell M; ESPGHAN Committee on Nutrition. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 May;62(5):776-92.
24. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018 Dec;37(6 Pt B):2324-2336.
25. Cober MP, Killu G, Brattain A, Welch KB, Kunisaki SM, Teitelbaum DH. Intravenous fat emulsions reduction for patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr.* 2012 Mar;160(3):421-7.
26. Gonzalez-Hernandez J, Prajapati P, Ogola G, Nguyen V, Channabasappa N, Piper HG. A comparison of lipid minimization strategies in children with intestinal failure. *J Pediatr Surg.* 2017 Oct 12;S0022-3468(17)30652-8.
27. Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepatogastroenterology.* 2000 Sep-Oct;47(35):1347-50.
28. Takehara H, Hino M, Kameoka K, Komi N. A new method of total parenteral nutrition for surgical neonates: it is possible that cyclic TPN prevents intrahepatic cholestasis. *Tokushima J Exp Med.* 1990 Dec;37(3-4):97-102.
29. Srinivasan V. Stress hyperglycemia in pediatric critical illness: the intensive care unit adds to the stress! *J Diabetes Sci Technol.* 2012 Jan 1;6(1):37-47.
30. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2004 Jun;39(6):898-901.
31. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr.* 2018 Dec;37(6 Pt B):2337-2343.
32. Jones MO, Pierro A, Hammond P, Nunn A, Lloyd DA. Glucose utilization in the surgical newborn infant receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg.* 1993 Sep;28(9):1121-5.
33. Jakobsen MS, Jørgensen MH, Husby S, Andersen L, Jeppesen PB. Low-fat, high-carbohydrate parenteral nutrition (PN) may potentially reverse liver disease in long-term PN-dependent infants. *Dig Dis Sci.* 2015 Jan;60(1):252-9.

34. Mosca F. Nutritional management of surgical newborns and infants in the acute phase and during follow up. *Pediatr Med Chir.* 2018 May 23;40(1).
35. Lin GC, Robinson DT, Olsen S, Reber KM, Moallem M, DiGeronimo R, Mulroy C, Datta A, Murthy K. Nutritional Practices and Growth in Premature Infants After Surgical Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jul;65(1):111-116.
36. Spencer AU, Yu S, Tracy TF, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, Brown M, Shulman RJ, Hirschl RB, Derusso PA, Cox J, Dahlgren J, Strouse PJ, Groner JI, Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005 Sep-Oct;29(5):337-43.
37. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr.* 2002 Apr;140(4):425-31.
38. Mitchell K, Lyttle A, Amin H, Shaireen H, Robertson HL, Lodha AK. Arginine supplementation in prevention of necrotizing enterocolitis in the premature infant: an updated systematic review. *BMC Pediatr.* 2014 Sep 10;14:226.
39. Ong EG, Eaton S, Wade AM, Horn V, Losty PD, Curry JI, Sugarman ID, Klein NJ, Pierro A; SIGN Trial Group. Randomized clinical trial of glutamine-supplemented versus standard parenteral nutrition in infants with surgical gastrointestinal disease. *Br J Surg.* 2012 Jul;99(7):929-38.
40. Albers MJ, Steyerberg EW, Hazebroek FW, Mourik M, Borsboom GJ, Rietveld T, Huijmans JG, Tibboel D. Glutamine supplementation of parenteral nutrition does not improve intestinal permeability, nitrogen balance, or outcome in newborns and infants undergoing digestive-tract surgery: results from a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Surg.* 2005 Apr;241(4):599-606.
41. Van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr.* 2018 Dec;37(6 Pt B):2315-2323.
42. Burjonrappa SC, Miller M. Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate. *J Pediatr Surg.* 2012 Apr;47(4):760-71.
43. Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: what are the current recommendations for clinical practice? *Nutr Clin Pract.* 2015 Feb;30(1):44-58.
44. Wulf K, Wilhelm A, Spielmann M, Wirth S, Jenke AC. Frequency of symptomatic zinc deficiency in very low birth weight infants. *Klin Padiatr.* 2013 Jan;225(1):13-7.
45. Balay KS, Hawthorne KM, Hicks PD, Chen Z, Griffin IJ, Abrams SA. Low zinc status and absorption exist in infants with jejunostomies or ileostomies which persists after intestinal repair. *Nutrients.* 2012 Sep;4(9):1273-81.
46. Srouji MN, Balistreri WF, Caleb MH, South MA, Starr S. Zinc deficiency during parental nutrition: skin manifestations and immune incompetence in a premature infant. *J Pediatr Surg.* 1978 Dec;13(6D):570-5.
47. Domellöf M, Sztanyi P, Simchowitz V, Franz A, Mimouni F; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/OSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clin Nutr.* 2018 Dec;37(6 Pt B):2354-2359.
48. D'Aniello R, Terquem EL, Poupon J, Assaf Z, Kermorvant-Duchemin E, Maggio L, Lapillonne A. Parenteral Zinc Intake in Newborns With Jejunostomy or Ileostomy: Results of a Monocentric Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Apr;70(4):521-526.
49. Feng H, Zhang T, Yan W, Lu L, Tao Y, Cai W, Wang Y. Micronutrient deficiencies in pediatric short bowel syndrome: a 10-year review from an intestinal rehabilitation center in China. *Pediatr Surg Int.* 2020 Dec;36(12):1481-1487.
50. Yang CF, Duro D, Zurakowski D, Lee M, Jaksic T, Duggan C. High prevalence of multiple micronutrient deficiencies in children with intestinal failure: a longitudinal study. *J Pediatr.* 2011 Jul;159(1):39-44.e1.
51. Adler A, Worley S, Radhakrishnan K. Increased Needs for Copper in Parenteral Nutrition for Children in the Neonatal Intensive Care Unit With an Ostomy. *Nutr Clin Pract.* 2020 Aug;35(4):724-728.

## Nutrizione enterale nel neonato con patologia chirurgica addominale

Elena Maggiora<sup>1,2</sup>, Cecilia Capetti<sup>1,2</sup>, Arianna Aceti<sup>3,4</sup>, Laura Morlacchi<sup>5</sup>

1. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria, Ospedale Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
2. Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino
3. Terapia Intensiva Neonatale, IROCCS AOU Bologna
4. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna
5. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale "F. Del Ponte", ASST-Settelaghi, Varese

### Timing della nutrizione enterale e valutazione della tolleranza

In chirurgia addominale a lungo si è considerato il digiuno prolungato necessario a prevenire l'intolleranza alimentare e le complicanze anastomotiche (1). In passato era consuetudine mantenere il digiuno finché i ristagni gastrici diventassero non biliari o si verificasse la risoluzione dell'ileo paralitico post-operatorio, definita come passaggio di aria o feci (2). Studi più recenti hanno dimostrato che l'introduzione precoce della nutrizione enterale (NE) dopo chirurgia addominale può avvenire in modo sicuro senza attendere il normalizzarsi della funzionalità gastrointestinale.

Inoltre, quando alla patologia addominale si associa la prematurità, fondamentale risulta il ruolo della NE nel promuovere la maturazione dell'intestino in tutte le sue funzioni (3). Il digiuno protratto (> 4 giorni) si associa a un incremento della permeabilità intestinale con possibile aumento del rischio di lesioni intestinale, traslocazione batterica e permeabilità ad antigeni successivamente introdotti con la dieta, con conseguente aumentato rischio di infiammazione sistemica (3). La nutrizione parenterale esclusiva, inoltre, determina atrofia dei villi intestinali, reversibile con l'introduzione della NE (4).

La secrezione di peptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) e di peptide YY è correlata alla proporzione di nutrienti somministrata per via enterale a una settimana di vita. In particolare, l'apporto enterale di grassi, proteine e carboidrati correla con la secrezione del peptide YY e la secrezione di gastrina e GIP risulta maggiormente aumentata nei neonati prematuri alimentati per via enterale nei primi 3-5 giorni di vita rispetto a quelli alimentati più tardivamente (10-14 giorni) (5,6).

La NE induce un cambiamento dell'attività motoria intestinale determinato dalla presenza di nutrienti all'interno del lume intestinale. Sebbene tale risposta sia similmente evocabile, entro il primo mese di vita, anche nei soggetti alimentati tardivamente, questi presentano un ritardo nel raggiungimento della alimentazione enterale esclusiva (full enteral feeding, FEF) e della full oral feeding (6).

Le sostanze nutritive presenti nel lume sono, inoltre, centrali nel processo di adattamento, fondamentale dopo gli interventi di resezione. Il processo di adattamento è il fisiologico modificarsi della capacità di assorbimento di nutrienti, elettroliti e minerali che avviene dopo una resezione intestinale. È determinato dai processi di ipertrofia muscolare e iperplasia della mucosa intestinale (aumento della proliferazione degli enterociti e aumento in altezza e profondità di villi e cripte intestinali) che permettono un lento incremento della capacità assorbitiva intestinale (7).

La NE può agire direttamente, stimolando l'iperplasia della mucosa e l'espressione dei trasportatori dei singoli nutrienti, o indirettamente, modificando la composizione del microbiota e stimolando la secrezione di ormoni trofici gastrointestinali. In particolare, sembrano essere maggiormente coinvolti in questo processo gli acidi grassi a catena corta, la glutammina e la pectina (8).

Benefici della NE precoce sono stati riscontrati anche su modelli animali in termini di miglior consolidamento di ferite e anastomosi e due recenti metanalisi, condotte su neonati e bambini,

riportano che i pazienti alimentati nelle prime 48 ore post-operatorie presentano minor durata di ricovero, minor incidenza di infezione della ferita chirurgica, più rapida canalizzazione dell'alvo alle feci senza complicanze della ferita chirurgica (aumento nelle perdite anastomotiche o deiscenza della ferita) o aumento dei segni di intolleranza alimentare (vomito e distensione addominale) (9-11).

Benché gli studi randomizzati disegnati su popolazioni di neonati sottoposti a chirurgia addominale siano molto pochi e le conoscenze si basino principalmente su nozioni fisiopatologiche ed esperienza clinica<sup>8</sup>, le attuali raccomandazioni dell'Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society prevedono che la NE inizi entro le 48 ore post-operatorie nel neonato sottoposto a intervento chirurgico intestinale, indipendentemente dalla tipologia di intervento, dalla valutazione del ristagno gastrico e della canalizzazione dell'alvo (12).

Anche nel neonato prematuro la NE precoce (iniziata sin dalle prime ore di vita e incrementata entro i primi 4 giorni) si è dimostrata efficace nel migliorare la tolleranza alimentare, ridurre i tempi di ricovero e il rischio di sepsi a fronte di un pari rischio di enterocolite necrotizzante (Necrotizing Enterocolitis, NEC) e pari mortalità (13,14).

Le raccomandazioni dell'ERAS Society non forniscono informazioni circa la quantità con la quale iniziare la NE. Tra gli studi randomizzati analizzati nelle metanalisi di Issac et al. e Behera et al. solo due (105 neonati in totale, peso alla nascita >1500 g) sono stati condotti su neonati sottoposti a chirurgia intestinale e riportano apporti enterali variabili da 3-5 mL ogni ora a 24 mL/Kg/die in prima giornata post-operatoria (2,15).

Altri autori hanno proposto, sulla base dell'esperienza clinica, apporti pari a 10 o 20 mL/Kg/die (con discriminante il peso <1000 g) nelle prime 24 ore oppure 10 mL/Kg/die solo dopo la canalizzazione dell'alvo e in assenza di altri segni di intolleranza in neonati a rischio di insufficienza intestinale (16,17).

Secondo la pratica clinica comunemente diffusa per l'alimentazione del neonato prematuro di peso molto basso (very low birth weight, VLBW), l'inizio della NE corrisponde a un apporto di 12-24 mL/Kg/die, dimostratosi sicuro in termini di mortalità e sviluppo di NEC e con funzione trofica intestinale (minimal enteral feeding, MEF) (18).

La carenza di evidenza scientifica corposa si riflette nella variabilità della pratica clinica esplorata da una recente survey condotta in 15 centri europei specializzati nella gestione di pazienti con insufficienza intestinale conseguente a sindrome da intestino corto. Solo nel 25% dei casi la NE veniva iniziata nelle 24-48 ore post-operatorie, nel 37,5% dei casi veniva attesa la canalizzazione dell'alvo alle feci, in 1 caso si attendevano 5 giorni e nei restanti centri la rialimentazione avveniva sulla base della decisione clinica (19).

Mancano evidenze su quando sia opportuno iniziare e incrementare i pasti, su quale sia la modalità migliore di progressione della NE e su quali siano i parametri da utilizzare per la valutazione della tolleranza alimentare. Evidenze derivate da studi condotti su neonati pretermine non dimostrano vantaggi nel mantenere la MEF per più di 3 giorni (13).

Nel neonato sottoposto a chirurgia addominale i protocolli proposti suggeriscono atteggiamenti molto diversi che variano da incrementi quotidiani di 5 mL indipendentemente dal peso del neonato a valori compresi tra 10 mL/Kg/die ogni 1-3 giorni e 20 mL/Kg ogni 12 ore (2,15,16).

L'atteggiamento maggiormente condiviso (40% dei casi) prevede incrementi pari a 10 - 20 mL/Kg/die (19). Studi condotti in popolazioni di neonati prematuri riportano sicurezza in termini di mortalità e complicanze gastrointestinali (NEC e intolleranza alimentare) per incrementi >24 mL/Kg/die (max 40 mL/Kg/die). Perplexità sorgono da un unico, corposo, lavoro su neonati pretermine con età gestazionale <32 settimane e peso alla nascita <1500 g nei quali era stato registrato un aumentato rischio di paralisi cerebrale nel gruppo alimentato con incrementi rapidi (30 mL/Kg/die) (20,21).

La decisione di incrementare il pasto è sempre vincolata alla valutazione della tolleranza dell'alimentazione che, nel neonato sottoposto a chirurgia intestinale, è prassi comune identificare con il volume di output stomale e la frequenza dell'alvo, soprattutto in caso di insufficienza intestinale.

La survey precedentemente citata, infatti, riporta che l'output stomale viene valutato dal 100% dei centri e la frequenza delle evacuazioni dal 50% dei centri prima di incrementare l'alimentazione enterale nei pazienti con insufficienza intestinale da sindrome dell'intestino corto (short bowel syndrome, SBS) (19).

Il volume di output stomale tollerato (che permette incrementi dell'alimentazione) varia da 20 a 50 mL/Kg/die, valori al di sopra dei quali viene indicato di non aumentare ulteriormente la quantità del pasto, o addirittura ridurla per 1-3 giorni (16,17,22). Per quanto riguarda la frequenza dell'alvo, sono generalmente tollerate 6-10 evacuazioni nella giornata, per un volume complessivo di 10 mL/Kg/die e l'atteggiamento clinico è quello descritto in caso di perdite stomali sopra-soglia (16,17,22).

Altri indicatori di intolleranza alimentare, comunemente riconosciuti, sono la distensione addominale, il vomito, la presenza di sangue nelle feci e il ristagno gastrico.

Nessuno di questi parametri è stato studiato nella popolazione di neonati sottoposti a chirurgia intestinale e anche le evidenze provenienti da studi condotti su neonati prematuri sono scarse e i risultati non concordi. Pertanto, non esistono parametri univoci per la definizione dei singoli aspetti che definiscono l'intolleranza alimentare e che possano guidare il clinico nella sospensione, riduzione e incremento dell'alimentazione.

Le sole evidenze disponibili riguardano la valutazione routinaria dei ristagni gastrici. Il recente position paper dell'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) conclude che la valutazione isolata dei ristagni gastrici non è indicatore sensibile né specifico di lesione intestinale, che il monitoraggio routinario dei ristagni in un neonato clinicamente stabile non è indicato e che la valutazione degli stessi andrebbe eseguita solo in presenza di altri segni clinici associati di intolleranza alimentare (distensione addominale, feci ematiche, ecc.) (14). Una recente metanalisi afferma, inoltre, che la valutazione routinaria del ristagno gastrico, oltre a non proteggere dall'insorgenza di NEC, aumenta gli episodi di interruzione del pasto, il tempo di raggiungimento della FEF e di recupero del peso nascita e incrementa la necessità di nutrizione parenterale e il rischio di sepsi (23).

Inoltre, la valutazione dell'output gastrico nel contesto di pazienti con resezioni intestinali potrebbe essere inficiata dall'ipersecrezione gastrica, parte del processo di adattamento intestinale post-resezione, e la definizione di ristagno gastrico patologico è tutt'altro che univoca e, per lo più, affidata all'esperienza dei singoli centri (24).

Le medesime conclusioni sono applicabili anche gli altri parametri che definiscono l'intolleranza alimentare. Di utilità dimostrata è possedere un protocollo condiviso per la valutazione della tolleranza alimentare e conseguente gestione della NE.

I neonati portatori di stomia intestinale si comportano come pazienti con intestino funzionalmente corto, con un rischio di malassorbimento che risulta tanto più elevato quanto più è prossimale la stomia e quanto più è esteso il tratto di intestino resecato.

Anche nei pazienti che raggiungono la FEF è frequente osservare deficit nutrizionali, variabili a seconda del livello della stomia, e ritardo nell'accrescimento ponderale e staturale (22).

In questi pazienti, anche a fronte di output stomali adeguati, è fondamentale considerare le perdite di nutrienti e valutare il grado di malassorbimento del neonato. Uno degli strumenti più affidabili in questo senso è il dosaggio del sodio urinario. Si è osservato, infatti, che il deficit di sodio, frequente nei pazienti con stomia, correla con il ritardo di accrescimento; tuttavia, il dosaggio del sodio sierico non ne rispecchia chiaramente il deficit reale (25). Alcuni studi hanno mostrato, invece, una correlazione



precisa tra sodio urinario (NaU) dosato spot e il ritardo di crescita secondario a malassorbimento: alcuni autori hanno identificato un cut-off di 20 mmol/l, mentre altri hanno indicato un cut-off di 30 mmol/L. Al di sopra e al di sotto del cut-off di 30 mmol/l è stata osservata una differenza nella crescita, che appare significativa nei pazienti che ricevono più della metà dei loro apporti nutrizionali mediante NE. Il valore di NaU, inoltre, dovrebbe eccedere quello del potassio urinario e correla con grave malnutrizione, che richiede tempestivo trattamento, se <10 mmol/L. È stato osservato come l'integrazione di sodio nei pazienti con NaU <30 mmol/L permetta di migliorarne lo stato nutrizionale e la crescita (8,25,26).

Di recente introduzione e ancora in fase di studio, il rapporto sodio/creatinina urinari sembrerebbe essere un marker ancora più preciso del deficit nutrizionale e correlare con la crescita anche nei pazienti che ricevono meno della metà della loro nutrizione per via enterale. Il cut-off finora individuato è di 35, al di sopra del quale la crescita parrebbe adeguata (27).

### **Modalità di alimentazione: intermittente o continua**

Le condizioni patologiche di base, spesso concomitanti con la necessità di sedazione e la prematurità, possono impedire la NE per suzione (28).

La somministrazione dei pasti attraverso sondini naso/orogastrici può essere intermittente oppure continua. La prima, mediante gravità (gavage) o pressione (a push o a bolo), avviene in un arco temporale breve (10 min - 1 ora) ogni 2-3 ore, mentre la seconda, mediante pompa a siringa (o sistemi analoghi), nell'arco delle 24 ore (29,30). La modalità enterale intermittente è considerata maggiormente fisiologica in quanto simula il normale pattern di alimentazione giornaliero, permette il susseguirsi dei picchi degli ormoni intestinali e l'adeguata secrezione degli acidi biliari mentre la NE continua sembra massimizzare la capacità digestiva e assorbitiva dell'intestino, aumentando il tempo di contatto tra nutrienti ed epitelio intestinale e aumentando la tollerabilità del carico osmolare (31-34).

La NE intermittente determina un aumento del flusso sanguigno mesenterico e dell'ossigenazione splancnica; tuttavia, la correlazione tra questi parametri e un potenziale miglioramento della tolleranza alimentare necessita di ulteriori studi (35-37).

Nel neonato sottoposto a chirurgia addominale alcuni autori suggeriscono di iniziare con la NE continua, proseguire con quella a boli e di introdurre, il prima possibile, l'alimentazione per via orale al fine di stimolare i riflessi della deglutizione ed evitare una successiva avversione orale (8,38,39).

La consensus dell'ESPGHAN sulla nutrizione enterale del bambino con insufficienza intestinale successiva a resezione chirurgica raccomanda la NE continua notturna integrata, appena possibile, alla NE intermittente a piccoli boli per via orale (40).

Una survey condotta su 24 centri europei specializzati nella gestione di pazienti con insufficienza intestinale da intestino corto ha riportato una distribuzione simile delle due modalità: alimentazione intermittente in 10 centri (41.7%), continua in 9 (37.5%), entrambe in 3 e alimentazione esclusivamente per via orale nei restanti 2 centri (19).

Le raccomandazioni attualmente disponibili derivano da studi di fisiopatologia e dall'opinione di esperti. L'attuale letteratura non permette di porre indicazioni specifiche su quale sia la modalità di alimentazione da preferire nel neonato sottoposto a chirurgia addominale. I trial disponibili sono stati condotti in popolazioni di neonati prematuri e/o VLBW dalle quali sono spesso stati esclusi i neonati con malformazioni intestinali (che necessitano di intervento chirurgico) o che hanno avuto diagnosi di NEC e i risultati, in termini di crescita e tempo di raggiungimento della FEF, sono contrastanti. Nessuna differenza è stata dimostrata in termini di intolleranza, rischio di NEC e durata dell'ospedalizzazione (41,42).

A fronte di un non chiaro vantaggio clinico di una tecnica rispetto all'altra, studi diversi hanno dimostrato una riduzione della quota calorica somministrata durante la NE continua dovuta alla perdita di lipidi nel sistema di somministrazione (stimata di 28 Kcal/Kg/die) (43,44).

Sulla base di quanto disponibile, sembra ragionevole proporre che la NE del neonato sottoposto a chirurgia del tratto gastroenterico sia intermittente (in 10 min - 1 ora) e che la NE continua si possa considerare come integrazione (per esempio notturna) o alternativa nei casi di accelerato transito intestinale, specialmente nei neonati con sindrome da intestino corto.

## Messaggi chiave

- La nutrizione enterale nel neonato sottoposto a chirurgia del tratto gastroenterico dovrebbe essere iniziata il prima possibile per favorire lo sviluppo delle funzioni di mucosa (assorbitiva e secretiva) e la motilità intestinale.
- L'inizio della nutrizione enterale entro le 48 ore dall'intervento chirurgico, indipendentemente dalla funzionalità gastrointestinale (canalizzazione dell'alvo a gas e feci e valutazione del ristagno gastrico), è sicura in termini di complicanze della ferita (infezione, deiscenza, perdite anastomotiche) e rischio di intolleranza alimentare e riduce i tempi di ricovero ospedaliero.
- Benché non ci siano evidenze solide che indichino con quali volumi iniziare e progredire nell'alimentazione enterale del neonato sottoposto a chirurgia del tratto gastroenterico, le evidenze disponibili per il neonato prematuro possono essere adattate iniziando l'alimentazione con apporti minimi (12-24 mL/kg/die), mantenuti non oltre 3 giorni, e proseguendo con incrementi quotidiani di 10-30 mL/kg/die secondo tolleranza.
- La valutazione routinaria dei ristagni gastrici, in assenza di altri segni di intolleranza alimentare, non è raccomandata: non protegge dall'insorgenza di NEC, aumenta gli episodi di interruzione del pasto, il tempo di raggiungimento della FEF e di recupero del peso nascita e incrementa la necessità di nutrizione parenterale e il rischio di sepsi.
- Secondo l'esperienza clinica l'output stomale dovrebbe essere inferiore a 20-50 mL/Kg/die per poter progredire nell'alimentazione enterale.
- Il sodio urinario è un buon indicatore del reale deficit di sodio durante la transizione dalla nutrizione parenterale alla nutrizione enterale e correla con il ritardo di crescita associato a malassorbimento, anche in presenza di normali perdite stomali.
- Quando possibile, l'alimentazione orale dovrebbe essere privilegiata (vedi "Promozione dell'oral feeding nel neonato con patologia chirurgica addominale").
- Non sono disponibili evidenze solide a sostegno di un tipo di alimentazione enterale (continua o intermittente) rispetto all'altra. A fronte dei benefici supposti sulla base di studi fisiopatologici e considerando la documentata perdita calorica durante la somministrazione dei pasti per via enterale continua, può essere ragionevole proporre l'alimentazione enterale intermittente come prima scelta, eventualmente integrata o sostituita dalla modalità continua in caso di accelerato transito intestinale

### Capitolo 3 - Bibliografia

1. Greer D, Karunaratne YG, Karpelowsky J, Adams S. Early enteral feeding after pediatric abdominal surgery: A systematic review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2020;55(7):1180-1187. doi:10.1016/J.JPESURG.2019.08.055
2. Ekingen G, Ceran C, Guvenç BH, Tuzlaci A, Kahraman H. Early enteral feeding in newborn surgical patients. *Nutrition*. 2005;21(2):142-146. doi:10.1016/J.NUT.2004.10.003
3. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO. Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatr Res*. 1998;44(4):519-523. doi:10.1203/00006450-199810000-00009
4. Thoene M, Anderson-Berry A. Early Enteral Feeding in Preterm Infants: A Narrative Review of the Nutritional, Metabolic, and Developmental Benefits. *Nutrients*. 2021;13(7):2289. doi:10.3390/nu13072289
5. Shanahan KH, Yu X, Miller LG, Freedman SD, Martin CR. Early Serum Gut Hormone Concentrations Associated With Time to Full Enteral Feedings in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(1):97-102. doi:10.1097/MPG.0000000000001987
6. Berseth CL, Nordyke C. Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity in preterm infants. *Am J Physiol*. 1993;264(6 Pt 1):G1046-51. doi:10.1152/ajpgi.1993.264.6.G1046
7. McDuffie LA, Bucher BT, Erwin CR, Wakeman D, White F V., Warner BW. Intestinal adaptation after small bowel resection in human infants. *J Pediatr Surg*. 2011;46(6):1045-1051. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.03.027
8. Norsa L, Goulet O, Alberti D, et al. Nutrition and Intestinal Rehabilitation of Children With Short Bowel Syndrome: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. Part 1: From Intestinal Resection to Home Discharge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(2):281-297. doi:10.1097/MPG.0000000000003849
9. Tadano S, Terashima H, Fukuzawa J, Matsuo R, Ikeda O, Ohkohchi N. Early Postoperative Oral Intake Accelerates Upper Gastrointestinal Anastomotic Healing in the Rat Model. *Journal of Surgical Research*. 2011;169(2):202-208. doi:10.1016/J.JSS.2010.01.004
10. Issac A, Dhiraaj S, Halemani K, et al. Efficacy of Early Enteral Nutrition on Gastrointestinal Surgery Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Pediatr Surg*. 2023;33(6):454-462. doi:10.1055/s-0043-1760837
11. Behera BK, Misra S, Tripathy BB. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of early enteral nutrition as an isolated component of Enhanced Recovery After Surgery [ERAS] in children after bowel anastomosis surgery. *J Pediatr Surg*. 2022;57(8):1473-1479. doi:10.1016/J.JPESURG.2021.07.020
12. Brindle ME, McDiarmid C, Short K, et al. Consensus Guidelines for Perioperative Care in Neonatal Intestinal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg*. 2020;44(8):2482-2492. doi:10.1007/s00268-020-05530-1
13. Young L, Oddie SJ, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1(1):CD001970. doi:10.1002/14651858.CD001970.pub6
14. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):248-268. doi:10.1097/MPG.0000000000003642
15. Khademi G, Ghorbani M, Jafari SA, et al. Early Enteral Feeding in Neonates Undergoing Esophageal Atresia Repair Surgery. *Evidence Based Care Journal*. Published online 2021:33-41.
16. Shores DR, Bullard JE, Aucott SW, et al. Implementation of feeding guidelines in infants at risk of intestinal failure. *Journal of Perinatology*. 2015;35(11):941-948. doi:10.1038/jp.2015.105
17. Channabasappa N, Girouard S, Nguyen V, Piper H. Enteral Nutrition in Pediatric Short Bowel Syndrome. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020;35(5):848-854. doi:10.1002/ncp.10565
18. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD000504. doi:10.1002/14651858.CD000504.pub4



19. Verlato G, Hill S, Jonkers Schuitema C, et al. Results of an International Survey on Feeding Management in Infants With Short Bowel Syndrome Associated Intestinal Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(5):647-653. doi:10.1097/MPG.0000000000003269
20. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD001241. doi:10.1002/14651858.CD001241.pub8
21. Dorling J, Hewer O, Hurd M, et al. Two speeds of increasing milk feeds for very preterm or very low-birthweight infants: the SIFT RCT. *Health Technol Assess (Rockv).* 2020;24(18):1-94. doi:10.3310/hta24180
22. Gosselin KB, Duggan C. Enteral Nutrition in the Management of Pediatric Intestinal Failure. *J Pediatr.* 2014;165(6):1085-1090. doi:10.1016/j.jpeds.2014.08.012
23. Abiramalatha T, Thanigainathan S, Ramaswamy VV, Rajaiah B, Ramakrishnan S. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023;2023(6). doi:10.1002/14651858.CD012937.pub3
24. Hyman PE, Everett SL, Harada T. Gastric Acid Hypersecretion in Short Bowel Syndrome in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5(2):191-197. doi:10.1002/j.1536-4801.1986.tb09048.x
25. Butterworth SA, Lalari V, Dheensaw K. Evaluation of sodium deficit in infants undergoing intestinal surgery. *J Pediatr Surg.* 2014;49(5):736-740. doi:10.1016/J.JPESUR.2014.02.057
26. Mansour F, Petersen D, De Coppi P, Eaton S. Effect of sodium deficiency on growth of surgical infants: a retrospective observational study. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(12):1279-1284. doi:10.1007/s00383-014-3619-2
27. Choi S, Casey L, Albersheim S, Van Oerle R, Irvine MA, Piper HG. Urine sodium to urine creatinine ratio as a marker of total body sodium in infants with intestinal failure. *J Pediatr Surg.* 2022;57(5):937-940. doi:10.1016/J.JPESUR.2021.12.035
28. Pineda R, Prince D, Reynolds J, Grabill M, Smith J. Preterm infant feeding performance at term equivalent age differs from that of full-term infants. *Journal of Perinatology.* 2020;40(4):646-654. doi:10.1038/s41372-020-0616-2
29. Stronati. A Simple Modification of the Intermittent Gavage Feeding Technique in Low-Birth-Weight Infants. *Pediatrics.* Published online 1982.
30. Evans R, Thureen P. Early Feeding Strategies in Preterm and Critically Ill Neonates. *Neonatal Network.* 2001;20(7):7-18. doi:10.1891/0730-0832.20.7.7
31. Aynsley-Green A, Lucas A, Lawson GR, Bloom SR. Gut hormones and regulatory peptides in relation to enteral feeding, gastroenteritis, and necrotizing enterocolitis in infancy. *J Pediatr.* 1990;117(1):S24-S32. doi:10.1016/S0022-3476(05)81127-8
32. Jawaheer G, Shaw NJ, Pierro A. Continuous enteral feeding impairs gallbladder emptying in infants. *J Pediatr.* 2001;138(6):822-825. doi:10.1067/MPD.2001.114019
33. Goulet O, Olieman J, Ksiazek J, et al. Neonatal short bowel syndrome as a model of intestinal failure: Physiological background for enteral feeding. *Clinical Nutrition.* 2013;32(2):162-171. doi:10.1016/J.CLNU.2012.09.007
34. Parker P, Stroop S, Greene H. A controlled comparison of continuous versus intermittent feeding in the treatment of infants with intestinal disease. *J Pediatr.* 1981;99(3):360-364. doi:10.1016/S0022-3476(81)80318-6
35. Corvaglia L, Martini S, Battistini B, Rucci P, Aceti A, Faldella G. Bolus vs. continuous feeding: effects on splanchnic and cerebral tissue oxygenation in healthy preterm infants. *Pediatr Res.* 2014;76(1):81-85. doi:10.1038/pr.2014.52
36. Dani C, Pratesi S, Barp J, et al. Near Infrared Spectroscopy Measurements of Splanchnic Tissue Oxygenation During Continuous Versus Intermittent Feeding Method in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):652-656. doi:10.1097/MPG.0b013e318287e9d7

37. Bozzetti V, Paterlini G, De Lorenzo P, Gazzolo D, Valsecchi MG, Tagliabue PE. Impact of Continuous vs Bolus Feeding on Splanchnic Perfusion in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2016;176:86-92.e2. doi:10.1016/J.JPEDS.2016.05.031
38. Moschino L, Duci M, Fascetti Leon F, et al. Optimizing Nutritional Strategies to Prevent Necrotizing Enterocolitis and Growth Failure after Bowel Resection. *Nutrients*. 2021;13(2):340. doi:10.3390/nu13020340
39. Savoie KB, Bachier Rodriguez M, Jones TL, et al. Standardization of Feeding Advancement After Neonatal Gastrointestinal Surgery. *Nutrition in Clinical Practice*. 2016;31(6):810-818. doi:10.1177/0884533616658766
40. Lacaille F, Gupte G, Colomb V, et al. Intestinal Failure-Associated Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(2):272-283. doi:10.1097/MPG.0000000000000586
41. Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online November 9, 2011. doi:10.1002/14651858.CD001819.pub2
42. Wang Y, Zhu W, Luo B ru. Continuous feeding versus intermittent bolus feeding for premature infants with low birth weight: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(5):775-783. doi:10.1038/s41430-019-0522-x
43. Castro M, Asbury M, Shama S, et al. Energy and Fat Intake for Preterm Infants Fed Donor Milk Is Significantly Impacted by Enteral Feeding Method. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019;43(1):162-165. doi:10.1002/jpen.1430
44. Paulsson M, Jacobsson L, Ahlsson F. Factors Influencing Breast Milk Fat Loss during Administration in the Neonatal Intensive Care Unit. *Nutrients*. 2021;13(6):1939. doi:10.3390/nu13061939

## Vitamine ed oligoelementi nella nutrizione enterale del neonato con patologia chirurgica addominale

Elena Maggiora<sup>1,2</sup>, Martina Capitanio<sup>1,2</sup>, Arianna Aceti<sup>3,4</sup>, Laura Morlacchi<sup>5</sup>

1. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria, Ospedale Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
2. Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino
3. Terapia Intensiva Neonatale, IRCCS AOU Bologna
4. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna
5. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale "F. Del Ponte", ASST-Settelaghi, Varese

Gli oligoelementi e le vitamine sono essenziali per lo sviluppo del bambino e il mantenimento delle funzioni biologiche di tutti gli apparati.

La vitamina A e lo zinco sono fondamentali nel mantenimento dell'integrità cellulare e nella proliferazione e differenziazione cellulare. Inoltre, si suppone che la vitamina A abbia un ruolo nell'adattamento intestinale modulando l'apoptosi, la proliferazione e la migrazione degli enterociti e che sia coinvolta nello sviluppo del sistema nervoso enterico (1,2). Lo zinco presenta funzioni immunoregatorie e di riparazione delle ferite; una sua carenza, spesso associata a diarrea, steatorrea ed elevate perdite stomali, determina aumentato rischio di infezioni, dermatite erosiva periorifiziale, danno neurologico e rallentamento della crescita. Funzioni immunoregatorie sono proprie anche della vitamina D e del rame che sono coinvolti nella prevenzione delle infezioni, rispettivamente, mediante azioni immunomodulanti e garantendo l'emopoiesi neutrofila (3).

La vitamina D è, inoltre, fondamentale, per il mantenimento dell'omeostasi ossea (4).

Il selenio e la vitamina E hanno azione antiossidante e, in particolare, il deficit di vitamina E può associarsi a disturbi neurologici potenzialmente irreversibili anche dopo supplementazione (5,6). Così come possono essere irreversibili i danni neurologici da deficit della vitamina B12 (mielopatie e malattie demielinizzanti) (7).

Frequenti sono le anemie da carenza di vitamina B12, rame e, soprattutto, ferro. Altre problematiche ematologiche possono derivare dal deficit di vitamina K, coinvolta nei processi di sintesi dei fattori della coagulazione (II, VII, IX e X) e delle proteine C e S della coagulazione (8).

Più del 95% delle vitamine e dei minerali assunti per via enterale è assorbito nelle porzioni prossimali del piccolo intestino; non appartiene a questo gruppo la vitamina B12 che si lega al fattore intrinseco e viene assorbita nell'ileo terminale (9).

Il neonato sottoposto a chirurgia intestinale è ad alto rischio di malassorbimento e il deficit nutrizionale dipende dalla porzione di intestino resecata e dalla quantità di intestino residuo. Inoltre, l'infiammazione determinata dalla inappropriata crescita batterica, dall'alterazione della motilità intestinale e il danno della mucosa contribuiscono ulteriormente al malassorbimento (9).

In particolare, le frequenti comorbidità e la possibile concomitante prematurità pongono il neonato sottoposto a chirurgia del tratto gastroenterico in una condizione di elevato rischio di deficit nutrizionali a causa delle elevate richieste metaboliche e dell'imaturità dei sistemi digestivi e di assorbimento (10). I deficit nutrizionali si manifestano principalmente durante la transizione da nutrizione parenterale (NP) a nutrizione enterale (NE) e possono proseguire anche a lungo dopo il raggiungimento della nutrizione enterale totale (full enteral feeding, FEF) stabile (3,9).

Sebbene la colestasi sia frequentemente associata alla NP prolungata e determini, principalmente,

deficit delle vitamine liposolubili A, D ed E e del ferro, è controversa l'associazione tra durata della NP e insorgenza di deficit di micronutrienti (3,9,11). La deplezione di vitamina B12 sembrerebbe essere maggiormente correlata alla patologia causa della resezione (cause congenite nel 92% dei casi) (1).

Il deficit di almeno un micronutriente occorre nel 97% dei bambini con dipendenza prolungata dalla NP (oltre 42 giorni) o con piccolo intestino residuo minore del 25% dell'atteso per età nel periodo di transizione da NP a NE e nel 84% dopo il raggiungimento della FEF (3).

Il deficit di almeno una vitamina è stato riscontrato un terzo dei casi e i deficit di almeno un minerale dal 56% al 80% dei casi durante il periodo di transizione da NP a NE. Deficit multipli sono stati riscontrati dal 33% al 50% dei casi (9,11).

L'andamento del deficit a seguito del raggiungimento della FEF è discorde nei vari studi e dipende dal timing dell'osservazione. Secondo quanto osservato da Ubesie 2013 et al. i deficit di vitamine e di minerali si riducono, rispettivamente, al 25% e al 43% dopo almeno due settimane di FEF mentre secondo Yang et al. tali deficit aumentano, rispettivamente, al 70% e al 80% al momento della sospensione della NP (9,11). Tuttavia, in quest'ultimo studio solo il 56% dei bambini aveva assunto multivitaminici dopo lo svezzamento dalla NP, di questi il 47% aveva presentato deficit di almeno una vitamina a fronte del 100% di chi non aveva assunto il multivitaminico (11).

Le caratteristiche antropometriche sembrano influenzare in modo marginale il rischio di deficit di micronutrienti. In particolare, i bambini che durante la FEF presentano minori z-scores del peso per l'altezza hanno maggior rischio di sviluppare anemia ferro-carenziale mentre quelli che durante il periodo di transizione da NP a NE presentano z-scores dell'altezza per il peso maggiori presentano minor rischio di deficit di minerali (11).

Analogamente, per quanto riguarda il solo deficit di vitamine, non sono state riscontrate correlazioni con l'età gestazionale e la lunghezza dell'intestino residuo mentre vi è una riduzione del rischio di deficit in presenza di valvola ileocecale intatta (11).

I deficit più comuni alla sospensione della NP sono quelli di vitamina D (30% - 68%), zinco (23% - 67%) e ferro (7% - 61%). Meno frequenti sono quelli di vitamina A (19% - 23%), vitamina E (6% - 20%), rame (8% - 39%), fosforo (9% - 26%) e selenio (4% - 20%) (1,3,9). Si manifestano in meno del 10% dei pazienti con insufficienza intestinale i deficit di vitamina B12, magnesio e calcio e non sono descritti casi di deficit di acido folico (3,9).

L'attuale letteratura non fornisce evidenze riguardo a quali siano gli apporti di micronutrienti adeguati al neonato sottoposto a intervento chirurgico del tratto gastroenterico, né quale sia la supplementazione adeguata in presenza di malassorbimento intestinale.

Sulla base dell'esperienza clinica alcuni autori suggeriscono di raddoppiare la normale posologia sebbene la inappropriata supplementazione di vitamine e minerali non sia priva di complicanze da tossicità (epatotossicità, ipercalcemia, nefrocalcinosi, lesione ossee, ecc.), seppur rare e descritte in caso di dosaggi molto elevati (5).

Alcune raccomandazioni possono essere desunte dal position papers della North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) e della European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN), indirizzato a bambini affetti da epatopatia cronica (colestasi) e dal position paper dell'ESPGHAN sulla nutrizione enterale del neonato prematuro con peso alla nascita <1.800g (6,8).

Gli apporti raccomandati sono riassunti nella tabella 1.

**Tabella 1. Apporti consigliati di micronutrienti in bambini con epatopatia cronica e in neonati pre-termine con peso alla nascita <1800g.**

	<b>Bambini con epatopatia cronica</b>	<b>Neonati pretermine con peso alla nascita &lt;1800g</b>
Vitamina A	<10 Kg: 5000 UI/die	1330 - 3300 UI/Kg/die (400 - 1000 µg retinol estere/Kg/die)
	>10 Kg: 10.000 UI/die	
Vitamina D (colecalfiferolo)	2000 - 5000 UI/die	400 - 700 UI/Kg/die (<1000 UI)
Vitamina E (D-µ-tocoferolo polietilenglicole 1000 succinato)	15 - 25 UI/Kg/die	2.2 - 11 mg/Kg/die
Vitamina K	2 - 5 mg/die (1 - 10 mg ev o im)	4.4 - 28 µg/Kg/die
Ferro	Secondo normali apporti previsti	2 - 3 mg/Kg/die (max 6)
Calcio	Secondo normali apporti previsti	3 - 5 mmol/Kg/die
Sodio	1 - 2 mEq/Kg/die	3 - 5 mmol/Kg/die (max 8)
Potassio	2 mEq/Kg/die	2.3 - 4.6 mmol/Kg/die

Adattata da Mouzaki M et al. 2019 e Embleton ND et al. 2023<sup>6,8</sup>

La somministrazione di 2000 UI/die di vitamina D3 in caso di insufficienza (40 - 70 nmol/L) e 5000 UI/die in caso di carenza moderata o severa (rispettivamente 12.5 - 39 nmol/L e <12.5 nmol/L) permette di ridurre gli stati di insufficienza e carenza dal 81% al 49% rispetto a un atteggiamento non standardizzato in bambini con età <2 anni e insufficienza intestinale trattati con formulazioni orali (gocce o spray buccale) (4).

Oltre alle formulazioni orali, la somministrazione combinata delle vitamine liposolubili può rappresentare una strategia per incrementarne l'assorbimento (4,6).

Tra le vitamine che possono essere carenti in condizioni di malassorbimento intestinale, la vitamina B12 è quella che maggiormente risente di resezioni distali del piccolo intestino e della proliferazione batterica eccessiva (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO). La carenza di vitamina B12 non è sempre facilmente diagnosticabile; i batteri, infatti, possono agire come competitori per la vitamina B12 ma anche come secretori di forme inattive della vitamina. Per questa ragione il solo dosaggio della vitamina B12 sierica dovrebbe essere accompagnato dal dosaggio dell'acido metilmalonico (AMM) per individuare stati carenziali altrimenti misconosciuti (12).

Davis et al. hanno osservato che la supplementazione di vitamina B12, quando somministrata per via intramuscolare alla dose di 200 µg, in pazienti con elevati livelli sierici di AMM ed elevati o normali livelli sierici di vitamina B12 permette di ridurre i livelli sierici di AMM al controllo effettuato dopo 4-6 settimane, seppur senza normalizzarli (12).

L'utilizzo di inibitori di pompa protonica, spesso prescritti nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico del tratto gastroenterico, altera il pH del primo tratto dell'intestino favorendo la proliferazione batterica ma anche modificando l'assorbimento di alcuni nutrienti come il ferro. Inoltre, il ferro non può

essere addizionato alla NP per problemi di compatibilità tra soluzioni e deve essere somministrato separatamente, per via endovenosa o per via orale. In caso di mancata risposta alla supplementazione orale, il timore di reazioni avverse, in particolare allergiche, associato all'infusione endovenosa sembra essere superato dall'utilizzo di preparati di ferro saccarato. Non sono attualmente raccomandati dosaggi specifici né per via parenterale né per via enterale in caso di malassorbimento (13).

Analogamente, per quanto riguarda il deficit di zinco non ci sono raccomandazioni circa la supplementazione per via enterale in caso di malassorbimento intestinale o presenza di stomia intestinale, sebbene sia noto che i fluidi gastrointestinali contengano grandi quantità di zinco e le perdite siano state stimate intorno a 50 - 150 µg/Kg/die e fino a 200 µg/Kg/die in presenza di stomia (soprattutto digiunostomia) (14).

Tuttavia, si sono dimostrati efficaci nel prevenire il deficit di zinco dosaggi parenterali pari a 500 µg/Kg/die nel neonato pretermine e nel neonato con stomia intestinale (sia pretermine che a termine) e pari 250 µg/Kg/die nel neonato a termine senza stomia (14).

La necessità di supplementazione vitaminica e minerale può protrarsi a lungo dopo la sospensione della NP, pertanto, è necessario un monitoraggio regolare e prolungato per la prevenzione dei deficit nutrizionali (15). Non è noto quale sia il migliore timing per le valutazioni cliniche e il dosaggio ematico dei micronutrienti; protocolli proposti sulla base di esperti propongono valutazioni con cadenza da mensile a semestrale (6,9).

## Messaggi chiave

- I deficit di vitamine e minerali sono molto frequenti nei bambini sottoposti a chirurgia del tratto gastroenterico, soprattutto in caso di confezionamento di stomie, e possono determinare conseguenze talora irreversibili.
- Il periodo di maggiore criticità per lo sviluppo di deficit di vitamine e minerali è la transizione da nutrizione parenterale a nutrizione enterale, pertanto, una attenta valutazione delle manifestazioni cliniche e uno stretto monitoraggio dei livelli ematici di vitamine e minerali dovrebbero essere effettuati per garantire una adeguata supplementazione orale o parenterale.
- Non sono disponibili raccomandazioni circa le entità delle supplementazioni maggiormente adeguate ai neonati sottoposti a chirurgia addominale. Indicazioni possono essere desunte dalle raccomandazioni sulla supplementazione di vitamine e minerali riferite al neonato prematuro o al bambino con patologia epatica cronica a seconda del quadro clinico.
- Al raggiungimento della nutrizione enterale esclusiva è necessario proseguire il monitoraggio clinico e laboratoristico con cadenza da mensile a semestrale a seconda del grado di malassorbimento e della stabilità del paziente.



## Capitolo 4 - Bibliografia

1. Chatzidaki, V., Wood, R., Alegakis, A., Lawson, M. & Fagbemi, A. Parenteral support and micronutrient deficiencies in children with short bowel syndrome: A comprehensive retrospective study. *Clin Nutr ESPEN* 58, 270-276 (2023).
2. Wang, Z., Wang, Q., Gu, C., Zhang, J. & Wang, Y. Abnormal serum vitamin A levels and retinoic acid receptor expression patterns in children with anorectal malformation. *Pediatr Surg Int* 35, 903-910 (2019).
3. Feng, H. et al. Micronutrient deficiencies in pediatric short bowel syndrome: a 10-year review from an intestinal rehabilitation center in China. *Pediatr Surg Int* 36, 1481-1487 (2020).
4. Zhong, J., Martins, D. S. & Piper, H. G. Standardizing vitamin D supplementation to minimize deficiency in children with intestinal failure. *Nutrition in Clinical Practice* 39, 177-183 (2024).
5. Mancell, S., Islam, M., Dhawan, A. & Whelan, K. Fat soluble vitamin assessment, deficiency and supplementation in infants with cholestasis. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 35, 273-279 (2022).
6. Mouzaki, M. et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 69, 498-511 (2019).
7. Stabler, S. P. Vitamin B 12 Deficiency. *New England Journal of Medicine* 368, 149-160 (2013).
8. Embleton, N. D. et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 76, 248-268 (2023).
9. Ubesie, A. C. et al. Multiple Micronutrient Deficiencies among Patients with Intestinal Failure during and after Transition to Enteral Nutrition. *J Pediatr* 163, 1692-1696 (2013).
10. Lenfestey, M. W. & Neu, J. Gastrointestinal Development: Implications for Management of Preterm and Term Infants. *Gastroenterol Clin North Am* 47, 773-791 (2018).
11. Jeffrey Yang, C. et al. High Prevalence of Multiple Micronutrient Deficiencies in Children with Intestinal Failure: A Longitudinal Study. *J Pediatr* 159, 39-44.e1 (2011).
12. Davis, E. T., Strogach, I., Carobene, M., Shaul, E. & Thompson, J. Paradoxical Elevation of Both Serum B12 and Methylmalonic Acid Levels in Assessing B12 Status in Children With Short Bowel Syndrome. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 44, 1257-1262 (2020).
13. Lepus, C. A., Samela, K. & Mokha, J. S. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose in children younger than 2 years with intestinal failure. *Nutrition in Clinical Practice* 38, 899-903 (2023).
14. D'Aniello, R. et al. Parenteral Zinc Intake in Newborns With Jejunostomy or Ileostomy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 70, 521-526 (2020).
15. Wu, J. et al. Nutrition assessment in children with short bowel syndrome weaned off parenteral nutrition: a long-term follow-up study. *J Pediatr Surg* 42, 1372-1376 (2007).





## Quale latte fornire nel pre- e post-operatorio in epoca neonatale

Maria Elisabetta Baldassarre<sup>1</sup>, Stefano Pellicani<sup>2</sup>, Guglielmo Salvatori<sup>3</sup>, Maria Lorella Gianni<sup>4,5</sup>

1. Dipartimento Interdisciplinare di Medicina - Sezione di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari;
2. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari;
3. Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS, Roma;
4. Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano;
5. Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

Nella gestione del neonato chirurgico il timing e la tipologia della nutrizione giocano un ruolo importante nel migliorare gli esiti dell'intervento. Una attenta pianificazione pre- e post-operatoria della strategia nutrizionale si correla infatti con una riduzione di morbilità, mortalità, durata della degenza e con una migliore crescita. Nonostante l'importante ruolo della nutrizione, ad oggi, non vi è accordo su quale sia la strategia nutrizionale ottimale da utilizzare (1). Di conseguenza vi è ampia variabilità nella gestione dell'alimentazione per via enterale e parenterale. I dati disponibili indicano che una prolungata nutrizione parenterale si associa ad un aumentato rischio di infezioni secondario all' utilizzo del catetere venoso centrale e allo sviluppo di un'epatopatia (2).

La valutazione dello stato di nutrizione in età pediatrica è complessa perché richiede la rilevazione longitudinale delle misure antropometriche "plottate" sulle curve di crescita, mentre i valori assoluti, ad esempio peso e lunghezza (salvo in casi estremi), non forniscono indicazioni sufficienti. La American Society of Parenteral and Enteral Nutrition propone l'uso dello Z-score. Viene sottolineato come il suo utilizzo nella pratica clinica permetta di effettuare uno screening nutrizionale di tutti i pazienti e di avere valutazioni degli interventi che risultino confrontabili (3,4). È stato proposto di classificare la malnutrizione utilizzando gli Z-score per peso e altezza: un valore compreso tra -1 e -2 indica uno stato di malnutrizione lieve; un valore compreso tra -2 e -3 uno stato di malnutrizione moderata; un valore pari a -3 o inferiore uno stato di malnutrizione grave (4).

Prima dell'intervento chirurgico, se possibile, è raccomandabile il mantenimento o il raggiungimento di un buono stato nutrizionale e di un soddisfacente trend di crescita ponderale (1). In caso di allattamento con formula la nutrizione enterale va sospesa non oltre le quattro ore precedenti la procedura chirurgica. In caso di allattamento con latte umano sono invece sufficienti 3 ore di sospensione (5,6). In ogni caso è di fondamentale importanza, nella fase pre-operatoria, identificare i pazienti a più elevato rischio nutrizionale e, di conseguenza, di complicanze postchirurgiche, al fine di fornire indicazioni per la nutrizione postoperatoria. Il timing ottimale dopo l'intervento chirurgico per iniziare l'alimentazione rimane incerto e varia ampiamente tra i vari centri. Numerosi studi indicano una associazione positiva tra la ripresa precoce dell'alimentazione enterale (anche con apporti minimi  $\leq 20$  ml/kg/die) e la riduzione dei tempi di ricovero, del rischio di infezioni e di ileo post-operatorio, senza un incremento di complicanze a carico del sito chirurgico (ad esempio leak dell'anastomosi)(1).

Peraltro, non c'è consenso sulla definizione di rialimentazione 'precoce' o 'ritardata'. In alcuni lavori viene ritenuta "precoce" la rialimentazione effettuata entro le prime 8-48 ore (7,8). La direzione attuale è quindi quella di iniziare la alimentazione enterale il più presto possibile, non appena il neonato sia clinicamente stabile (9). La strategia di incremento dei volumi è variabile e dipende dalle condizioni cliniche del paziente e dalla tolleranza (10). Nella chirurgia addominale alcuni Autori hanno riportato un beneficio in termini di assorbimento e tolleranza quando l'alimentazione è effettuata in modalità enterale continua. Tuttavia la somministrazione dei pasti in bolo si associa a un pattern più fisiologico

di secrezione di ormoni gastrointestinali, potenzialmente importanti per favorire la motilità e l'adattamento intestinale (11).

Una revisione sistematica di nove studi non ha dimostrato risultati conclusivi rispetto all'utilizzo di uno dei due metodi (12).

## **Latte Materno e latte umano donato**

Il latte materno è l'alimento da preferirsi per tutti i neonati, in particolare se pretermine, ed il suo utilizzo viene raccomandato anche per i neonati sottoposti ad intervento chirurgico (9), in considerazione dei numerosi benefici che si associano al suo utilizzo (13). La fortificazione, se necessaria per promuovere una adeguata crescita, va attuata con modalità analoghe a quelle utilizzate per il neonato di pari età gestazionale (14, 15)

Oltre all'apporto di macro e micronutrienti, fondamentali per la promozione di una crescita ottimale, il latte materno fornisce IgA secretorie che svolgono molteplici funzioni, tra cui quella di protezione della mucosa dell'apparato digerente e di prevenzione del danno tissutale (16). Sono presenti anche fattori di crescita e, tra questi, è particolarmente importante il Fattore di Crescita Epidermico che promuove la crescita epiteliale dell'intestino tenue (17) e la protezione della barriera intestinale (18). I neonati alimentati con latte materno mostrano una riduzione della permeabilità intestinale, che contribuisce a proteggere l'intestino da potenziali agenti patogeni (19, 20). La composizione del latte materno e il suo microbiota contribuiscono a promuovere un ambiente microbico intestinale sano (21).

Quando il latte materno non è disponibile o non è sufficiente, il latte umano donato viene considerato come una possibile alternativa (22). Va ricordato che la qualità biologica del latte umano donato è inferiore a quello del latte materno a causa dei procedimenti a cui è sottoposto, in particolare la pastorizzazione, che determina la riduzione o addirittura la distruzione di molti fattori di crescita e della componente cellulare (23). Tuttavia, alla luce delle evidenze scientifiche disponibili, l'uso del latte donato, quando disponibile, può essere considerato la scelta più opportuna (24-26) in considerazione della migliore tolleranza che permette di incrementare i volumi più rapidamente, di raggiungere nel minor tempo possibile l'autonomia enterale e di ridurre le complicanze associate all'uso prolungato della nutrizione parenterale (27, 28).

## **Formule latte**

Quando il latte umano non è disponibile, non esiste ancora evidenza scientifica riguardo a quale tipo di formula sia migliore per l'alimentazione post-operatoria (15, 29-31). La scelta è attualmente guidata principalmente da protocolli interni, piuttosto che dal consenso scientifico (10, 14). Le indicazioni americane da sempre prediligono l'utilizzo di formule estesamente idrolizzate o a base di aminoacidi, mentre secondo le indicazioni europee, le formule idrolizzate o aminoacidiche dovrebbero essere la terza scelta dopo latte materno, latte umano donato e formule polimeriche standard per pretermine o per nati a termine. Molti studi, spesso di tipo retrospettivo, che ne hanno confrontato l'uso, sono stati eseguiti su un numero limitato di pazienti. Androsky e colleghi (32) hanno riportato che l'alimentazione enterale precoce con una formula a base di aminoacidi o latte materno rispetto ad un latte contenente proteine estesamente idrolizzate, dopo interventi di chirurgia addominale, potrebbe essere associata a una durata ridotta della nutrizione parenterale. L'utilizzo di una formula con proteine estesamente idrolizzate sembrerebbe invece associarsi a un picco inferiore dei valori di bilirubina. Tuttavia questi risultati non sono stati confermati all'analisi multivariata. Capriati e colleghi (29), dopo revisione delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura, riportano che non vi sono dati

a favore di una maggiore efficacia delle formule estensivamente idrolizzate rispetto alle formule a base di aminoacidi nella promozione dell'adattamento intestinale.

Per quanto riguarda le formule contenenti proteine intatte, il loro utilizzo, secondo i risultati di uno studio sperimentale condotto su modello preclinico di sindrome dell'intestino corto, sembrerebbe promuovere un migliore adattamento intestinale (33). Va ricordato tuttavia che i bambini con sindrome dell'intestino corto possono avere un'aumentata permeabilità intestinale e presentare una tendenza allo sviluppo di allergie alimentari. È stata infatti riportata un'associazione tra colite eosinofila non infettiva e sindrome dell'intestino corto in età pediatrica (34).

Per ciò che riguarda la composizione lipidica dei latti formulati, la presenza di trigliceridi a media catena, facilmente assorbiti attraverso gli enterociti nel circolo portale senza necessità di essere emulsionati dalla bile, può essere utile nei casi di ridotte capacità di assorbimento dopo resezione intestinale o in caso di colestasi (35). È importante inoltre sottolineare che l'insufficienza intestinale post-resezione chirurgica può essere complicata dallo sviluppo di malattia metabolica ossea che, nel caso del neonato pretermine, rappresenta una condizione particolarmente complessa data la sua maggiore suscettibilità allo sviluppo della osteopenia secondaria alla prematurità (36). Il contenuto di calcio, fosforo e vitamina D nelle formule a base di aminoacidi o estesamente idrolizzate è inoltre inferiore a quello delle formule per pretermine, potendo quindi aumentare ulteriormente il rischio di sviluppare questa condizione (37-39). È raccomandato, pertanto, il monitoraggio periodico dei valori di fosfatasi alcalina sierica, calcio, fosforo, vitamina D, e PTH e di creatinina, fosforo e calcio urinari.

## Capitolo 5 - Bibliografia

1. Canada NL, Mullins L, Pearo B, Spoede E. *Optimizing Perioperative Nutrition in Pediatric Populations. Nutr Clin Pract.* 2016; 31(1):49-58.
2. Moschino L, Duci M, Fascetti LF, et al. *Optimizing Nutritional Strategies to Prevent Necrotizing Enterocolitis and Growth Failure after Bowel Resection. Nutrients.* 2021;13(2):340.
3. Becker PJ, Carney LN, Corkins MR, et al. *Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/ American Society of Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). J Acad Nutr Diet.* 2014; 144(12):1988-2000.
4. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. *Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41(5):706-742.
5. Ragg P. *Preoperative fasting in children and infants. <https://www.uptodate.com> last updated: Oct 19, 2023.*
6. Girish PJ, Abdelmalak BB, Weigel WA, et al. *2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Preoperative Fasting: Carbohydrate-containing Clear Liquids with or without Protein, Chewing Gum, and Pediatric Fasting Duration-A Modular Update of the 2017 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Preoperative Fasting. Anesthesiology.* 2023;138(2):132-151.
7. Issac A, Dhiraaj S, Halemani K, et al. *Efficacy of Early Enteral Nutrition on Gastrointestinal Surgery Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Pediatr Surg.* 2023;33(6):454-462.
8. Ekingen G, Ceran C, Guvenc BH, et al. *Early enteral feeding in newborn surgical patients. Nutrition.* 2005;21(2):142-146.
9. Brindle ME, McDiarmid C, Short K, et al. *Consensus guidelines for perioperative care in neonatal intestinal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(1)) Society Recommendations. World J Surg* 2020;44:2482 - 92.

10. Verlato G, Hill S, Cora Jonkers-Schuitema C, et al. Results of an International Survey on Feeding Management in Infants With Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(5):647-653.
11. Olieman J, Kastelijn W. Nutritional Feeding Strategies in Pediatric Intestinal Failure. *Nutrients* 2020;12(1):177.
12. Sadrudin Premji S, Chessell L, Stewart F. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for preterm infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021, 6:CD001819.
13. Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, et al. Human Milk in Feeding Premature Infants: Consensus Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61 Suppl 1:S16-9.
14. Embleton ND, Zalewski SP. How to feed a baby recovering from necrotising enterocolitis when maternal milk is not available. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):F543-F546.
15. Mosca F. Nutritional management of surgical newborns and infants in the acute phase and during follow-up. *Pediatr Med Chir.* 2018;40(1).
16. Donald K, Petersen C, Turvey SE, et al. Secretory IgA: Linking microbes, maternal health, and infant health through human milk. *Cell Host Microbe.* 2022;30(5):650-659.
17. Cummins AG, Thompson FM. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut* 2002; 51:748 LP - 754.
18. York DJ, Smazal AL, Robinson DT, et al. Human Milk Growth Factors and Their Role in NEC Prevention: A Narrative Review. *Nutrients* 2021;13(11):3751.
19. Clark, JA, Doelle, SM, Halpern MD, et al. Intestinal barrier failure during experimental necrotizing enterocolitis: Protective effect of EGF treatment. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 2006; 291: G938-G949.
20. Taylor SN, Basile LA, Ebeling M, et al. Intestinal Permeability in Preterm Infants by Feeding Type: Mother's Milk Versus Formula. *Breastfeed Med.* 2009; 4:11-15.
21. Consales A, Cerasani J, Sorrentino G, et al. The hidden universe of human milk microbiome: origin, composition, determinants, role, and future perspectives Recommendations for the Establishment and Operation of Human Milk Banks in Europe: A Consensus Statement From the European Milk Bank Association. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):1811-1820.
22. Committee on nutrition; section on breastfeeding; committee on fetus and newborn. Donor Human Milk for the High-Risk Infant: Preparation, Safety, and Usage Options in the United States. *Pediatrics* 2017;139(1):e20163440.
23. Pitino MA, Unger S, Doyen A, et al. High Hydrostatic Pressure Processing Better Preserves the Nutrient and Bioactive Compound Composition of Human Donor Milk. *J Nutr.* 2019;149:497-504.
24. Salvatori G, De Rose DU, Massolo AC, et al. Current Strategies to Optimize Nutrition and Growth in Newborns and Infants with Congenital Heart Disease: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(7):1841.
25. Kohler Sr JA, Perkins AM, Bass WT. Human milk versus formula after gastroschisis repair: effects on time to full feeds and time to discharge. *J Perinatol.* 2013;33(8):627-630.
26. Ou J, Courtney CM, Steinberger AE, Tecos ME, Warner BW. Nutrition in Necrotizing Enterocolitis and Following Intestinal Resection. *Nutrients* 2020;12(2):520.
27. Shores DR, Bullard JE, Aucott SW, et al. Analysis of Nutrition Practices and Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Infants With Intestinal Surgery. *ICAN Infant, Child, Adolesc Nutr.* 2014;7:29-37.
28. Cole CR, Frem JC, Schmotzer B, et al. The rate of bloodstream infection is high in infants with short bowel syndrome: relationship with small bowel bacterial overgrowth, enteral feeding, and inflammatory and immune responses. *J Pediatr.* 2010;156:941-947.e1.
29. Capriati T, Nobili V, Stronati L, et al. Enteral nutrition in pediatric intestinal failure: does initial feeding impact on intestinal adaptation? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11:741-748.
30. Ksiazek J, Piena M, Kierkus J, et al. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet in short bowel syndrome in

children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:615-618.

31. Itriago E, Trahan KF, Massieu LA, et al. Current Practices, Challenges, and Recommendations in Enteral Nutrition After Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2023;50(3):683-698
32. 2023;50(3):683-698
33. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr.* 2001; 139:27-33.
34. Bines JE, Taylor RG, Justice F, et al. Influence of diet complexity on intestinal adaptation following massive small bowel resection in a preclinical model. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:1170-1179.
35. Arai Y, Kinoshita Y, Kobayashi T, et al. A rare case of eosinophilic gastrointestinal disorders with short bowel syndrome after strangulated bowel obstruction. *Surg Case Reports* 2022; 8:168.
36. Mazzocchi A, D'Oria V, De Cosmi V, et al. The Role of Lipids in Human Milk and Infant Formulae. *Nutrients* 2018;10: (5):567.
37. Gatti S, Quattrini S, Palpacelli A, et al. Metabolic Bone Disease in Children with Intestinal Failure and Long-Term Parenteral Nutrition: A Systematic Review. *Nutrients* 2022; 14; (5):995
38. Eswarakumar AS, Ma NS, Ward LM, et al. Long-Term Follow-up of Hypophosphatemic Bone Disease Associated With Elemental Formula Use: Sustained Correction of Bone Disease After Formula Change or Phosphate Supplementation. *Clin Pediatr (Phila)* 2020; 59:1080-1085.
39. Creo AL, Epp LM, Buchholtz JA, et al. Prevalence of Metabolic Bone Disease in Tube-Fed Children Receiving Elemental Formula. *Horm Res Paediatr.* 2018;90:291-298.
40. Gonzalez Ballesteros LF, Ma NS, Gordon RJ, et al. Unexpected widespread hypophosphatemia and bone disease associated with elemental formula use in infants and children. *Bone* 2017; 97:287-292.







## Promozione dell'oral feeding nel neonato con patologia chirurgica addominale

Arianna Aceti<sup>1,2</sup>, Martina Ruscelli<sup>1,2</sup>, Elena Maggiora<sup>3,4</sup>

1. Terapia Intensiva Neonatale, IRCCS AOU Bologna
2. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna
3. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Universitaria, Ospedale Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
4. Ospedale Sant'Anna, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino

I neonati con patologia chirurgica addominale costituiscono una popolazione complessa dal punto di vista della gestione nutrizionale, in quanto alla severità della patologia di base si sommano le conseguenze del digiuno prolungato e della procedura chirurgica sulla funzionalità intestinale e, più in generale, sulla salute complessiva sia nel periodo peri-operatorio che sul lungo termine.

Quando alla patologia di pertinenza chirurgica si associano poi la prematurità o il basso peso, il raggiungimento di fabbisogni nutrizionali ed energetici più elevati di quelli del neonato a termine e di peso adeguato risulta di sovente ostacolato da problematiche caratteristiche della prematurità, quali immaturità delle funzioni intestinali (digestione, motilità, assorbimento), disbiosi intestinale e ritardo nel raggiungimento delle competenze orali; questi fattori condizionano un aumentato rischio di scarsa crescita, che viene ulteriormente accentuato in caso di sviluppo di complicanze post-operatorie (1).

Non appena ristabilita un'adeguata funzionalità intestinale post-intervento, è possibile rialimentare il neonato prediligendo quando possibile l'alimentazione per via orale, in quanto più fisiologica rispetto all'utilizzo del sondino nasogastrico e in grado di promuovere una serie di meccanismi positivi, come il rilascio dell'epidermal growth factor da parte delle ghiandole salivari e di fattori trofici da parte dell'intestino, che favoriscono un più rapido ripristino della funzionalità intestinale post-intervento, contribuendo a prevenire l'insorgenza di difficoltà alimentari, estremamente frequenti nei neonati con patologie chirurgiche (2).

La valutazione del timing adeguato all'avvio dell'alimentazione orale non può prescindere dalla conoscenza dei meccanismi fisiologici alla base delle competenze orali, ovvero suzione, deglutizione e maturità respiratoria. La suzione rappresenta la capacità di generare una pressione negativa all'interno del cavo orale in grado di richiamare liquidi e si distingue in nutritiva e non nutritiva (3). Il successivo meccanismo di deglutizione è composto da tre fasi: durante la fase orale, grazie all'azione chimica degli enzimi salivari e ai movimenti coordinati di lingua e palato avviene la formazione del bolo, il quale dapprima viene spinto posteriormente nella faringe e poi lungo l'esofago, dove grazie al riflesso di peristalsi primaria viene trasportato distalmente fino a raggiungere lo stomaco. Un'alimentazione orale efficace prevede, infine, la capacità di coordinare respirazione e deglutizione, per mantenere un'adeguata ossigenazione tissutale e prevenire fenomeni di aspirazione. Per questo motivo, le fasi faringea ed esofagea sono caratterizzate dall'attivazione dei riflessi di protezione delle vie aeree, tra cui l'apnea deglutitoria (ovvero una pausa del respiro coordinata con la fase esofagea della deglutizione), i riflessi di chiusura della glottide, la peristalsi esofagea secondaria (indipendente dalla deglutizione e attivata dalla stimolazione esofagea), la contrazione dello sfintere esofageo superiore e il rilassamento dello sfintere esofageo inferiore. Queste funzioni sono regolate da una complessa rete di interazioni neurosensoriali e neuromotorie in cui il nervo vago funge da anello di congiunzione tra i diversi livelli (4). La ritmicità e coordinazione tra suzione, deglutizione e respirazione è garantita dall'attività dei Central

Pattern Generators localizzati nel midollo spinale (3).

Qualsiasi alterazione del fisiologico processo di maturazione e coordinazione di queste funzioni può determinare lo sviluppo di un pattern alimentare non efficiente o addirittura poco sicuro per il neonato, con rischio di scarso accrescimento ponderale, deficit nutrizionale, aspirazione nelle vie aeree, apnee e desaturazioni. In particolare, ci si riferisce alla cosiddetta disfagia in caso di difficoltà nel processo di deglutizione, che comincia con la fase orale e termina quando il bolo raggiunge lo stomaco. I dati sulla prevalenza della disfagia nella popolazione neonatale sono eterogenei; tuttavia, è stato riportato un aumento di diagnosi nell'ultimo decennio, probabilmente legato almeno in parte all'aumento della sopravvivenza dei neonati prematuri o con comorbidità, grazie al miglioramento degli standard assistenziali. Tra le principali cause di disfagia neonatale si annoverano le anomalie anatomiche craniofacciali e delle prime vie aeree, le patologie neuromuscolari, alcuni disordini cardiopolmonari (displasia broncopolmonare, cardiopatie congenite) e gastrointestinali (malattia da reflusso gastroesofageo e condizioni di interesse chirurgico) (5).

La diagnosi e la gestione del neonato con disfagia rappresentano una sfida per il clinico, in quanto richiedono un approccio multidisciplinare e spesso prevedono l'avvio di percorsi strutturati di assistenza a lungo termine, finalizzati a sostenere e promuovere la maturazione delle competenze orali necessarie a raggiungere l'indipendenza alimentare, con l'obiettivo di preservare la crescita e la salute complessiva del paziente

## **Strumenti di valutazione delle competenze orali**

In letteratura sono descritti diversi strumenti mirati a valutare in maniera standardizzata le competenze orali del neonato. Gran parte della letteratura scientifica su questo tema è riferita al neonato prematuro, che per le sue condizioni di immaturità presenta un ritardo "costituzionale" nel raggiungimento delle competenze orali ma per cui, d'altro canto, la nutrizione in senso lato rappresenta un intervento terapeutico di fondamentale importanza. Pochi sono invece i lavori che si occupano nello specifico del tema dell'oralità nel neonato chirurgico; nonostante ciò, appare ragionevole poter mutuare dalla letteratura relativa al neonato prematuro alcune considerazioni e raccomandazioni applicabili anche al neonato sottoposto a chirurgia addominale, il quale, a prescindere dall'età gestazionale, spesso condivide con il prematuro il rischio di sviluppare difficoltà nel raggiungimento tempestivo di una piena autonomia orale.

Tra le scale di valutazione maggiormente utilizzate, alcune si occupano nello specifico della valutazione del timing di inizio dell'alimentazione orale: a tal proposito, descriviamo la scala EFS (Early Feeding Skills Assessment), la scala IDFS (Infant-Driven Feeding Scale) e la scala POFRAS (Preterm Oral Feeding Readiness Assessment Scale).

La scala EFS è costituita da una checklist di 19 items, suddivisi in 5 domini (regolazione respiratoria, funzione oro-motoria, coordinazione della deglutizione, coinvolgimento e stabilità fisiologica): tale scala ha dimostrato buona validità e affidabilità nella valutazione delle competenze orali del prematuro sia al seno che al biberon fino a 50 settimane di età post mestruale (EPM). Descrivendo in maniera sistematica e dettagliata i vari aspetti che concorrono allo sviluppo delle competenze orali, essa consente di selezionare interventi mirati per supportare la traiettoria di maturazione oro-motoria (6). Oltretutto è possibile la partecipazione attiva del genitore, se adeguatamente istruito, nell'utilizzo della EFS (7).

La scala IDFS prevede invece uno score a 2 items che valuta, con un punteggio compreso tra 1 e 5, la prontezza o readiness (IDFS-R) e la qualità (IDFS-Q) dell'alimentazione al biberon o al seno di neonati con EPM di almeno 33 settimane, risultando utile non solo per individuare strategie di supporto

adeguate al grado di maturazione delle abilità orali, ma anche per identificare precocemente i neonati a rischio di sviluppare ritardata autonomia alimentare (8,9). Infatti, un punteggio  $\leq 8$  a 32 settimane di EPM è stato associato a un ritardo di quasi due settimane nel raggiungimento dell'alimentazione autonoma.

La scala POFRAS sembra essere attualmente lo strumento più completo per la valutazione di tutti i livelli delle abilità oro-motorie del prematuro prima dell'avvio dell'alimentazione orale. Lo score si articola in 18 items valutati con punteggio da 0 a 2 e raggruppati in 5 categorie principali (età gestazionale corretta, comportamento, postura orale, riflessi orali e suzione non nutritiva), tramite cui è possibile distinguere in maniera dicotomica tra i neonati che superano (pass) o meno (fail) la valutazione e che possono dunque procedere o meno ai primi approcci orali (10,11).

Per quanto riguarda invece i neonati a rischio di disfagia, uno strumento utile per identificare neonati con pattern di alimentazione disorganizzati o disfunzionali è rappresentato dalla Neonatal Oral Motor Assessment Scale (NOMAS), che valuta le abilità del neonato durante i primi 2 minuti del pasto al seno o al biberon, con particolare attenzione ai movimenti della lingua e della mandibola (12). Si tratta di una scala utilizzata in ambito di ricerca per caratterizzare il pattern di suzione e per studiare la relazione tra competenze oro-motorie precoci e neurosviluppo; in ambito clinico, è utile principalmente come strumento di screening delle competenze orali, applicabile sia a neonati a termine che prematuri, per distinguere tra alimentazione efficace, disorganizzata o disfunzionale (6,13). Tuttavia, essa ha dimostrato un basso valore predittivo per lo sviluppo di difficoltà alimentari a lungo termine e non consente di identificare anomalie specifiche a carico dei singoli meccanismi oro-motori (13).

Con l'obiettivo di valutare la qualità del pasto e l'adeguatezza delle competenze orali tramite parametri misurabili, Lau et al. hanno proposto la Oral Feeding Scale (OFS), nella quale il grado di proficiency (volume di latte assunto nei primi 5 minuti) e di efficiency (volume di latte assunto al minuto) durante la poppata vengono combinati per definire 4 livelli di abilità orale del neonato, senza però distinguere tra le varie funzioni coinvolte (6,14).

Esistono inoltre veri e propri dispositivi per la valutazione quantitativa delle competenze orali, che si avvalgono di sensori di capacità elettrica, accelerometri, fibre ottiche, sensori di pressione, microfoni ed elettrodi per EMG (15,16). Tuttavia, necessitando di strumentazione apposita e personale con competenze specifiche, trovano applicazione in fasi più avanzate della valutazione della disfagia, oltre che in ambito di ricerca.

## **Promozione delle competenze orali**

Parallelamente alla valutazione periodica delle competenze orali del neonato, affinché la transizione all'alimentazione orale sia efficace, non si può prescindere dall'applicazione attiva di strategie che favoriscano la maturazione di tali abilità. Anche in questo caso, i principali interventi per promuovere l'oralità che potrebbero essere messi in atto nel neonato con patologia chirurgica vanno vicariati dall'ampia letteratura disponibile sul neonato prematuro. La suzione non nutritiva può essere stimolata mediante l'utilizzo del ciuccio o di un dito guantato prima, durante o dopo il pasto a gavage, prima o dopo il pasto al biberon/seno e anche nei momenti di veglia tranquilla, oltre che nell'ambito della prevenzione del dolore procedurale neonatale. La stimolazione sistematica della suzione non nutritiva ha dimostrato una riduzione del tempo necessario a raggiungere l'alimentazione orale totale (full oral feeding - FOF), tramite un effetto positivo sullo stato generale del neonato, oltre che sulle sue performance alimentari (17). È possibile valutare l'adeguatezza della suzione non nutritiva del prematuro mediante il Non-Nutritive Sucking Scoring System (NNS) (18), anche se, trattandosi di una

attività confinata al cavo orale, essa non è sufficiente da sola a predire l'adeguatezza complessiva delle competenze oro-motorie (3). Per stimolare anche la fase esofagea della deglutizione, alcuni autori hanno proposto l'associazione della suzione non nutritiva con esercizi di deglutizione di piccole quantità di latte, la quale sembra essere più vantaggiosa rispetto ai soli esercizi di suzione nell'accelerare il raggiungimento della FOF (19). A questo proposito, sono in continua crescita le evidenze in letteratura che supportano un'applicazione sistematica della cosiddetta cura sensibile della bocca con il colostro, che consiste nella applicazione di piccole aliquote di colostro sulla mucosa del cavo orale con un batuffolo di cotone o una siringa. Questa pratica favorisce il rilascio da parte del tessuto linfoide oro-faringeo di sostanze quali lattoferrina e immunoglobuline, che esercitano un'azione antinfiammatoria, anti-infettiva e immunomodulatoria. In particolare, una recente revisione sistematica ha evidenziato una riduzione dell'incidenza di enterocolite necrotizzante (NEC) e sepsi tardiva, nonché una riduzione del tempo di raggiungimento dell'alimentazione enterale totale (full enteral feeding - FEF), in relazione a tale pratica. Inoltre, alcuni studi osservazionali hanno evidenziato un'associazione tra la cura sensibile della bocca e un miglioramento del tasso di assunzione di latte materno sia durante la degenza che alla dimissione, con aumentate percentuali di allattamento al seno esclusivo alla dimissione (20). Per questi motivi, tale pratica potrebbe essere di beneficio non solo nei prematuri, ma anche nei neonati che sono in attesa di, o che già sono stati sottoposti a chirurgia addominale: infatti, la stimolazione del cavo orale con colostro non andrebbe a interferire con i periodi imposti di digiuno pre- e post-operatorio, ma consentirebbe loro di mantenere l'accesso ai benefici del latte materno, stimolando parallelamente le competenze orali.

La stimolazione senso-motoria delle strutture peri- e intra-orali si è dimostrata efficace nel promuovere la maturazione delle competenze orali, con effetto sinergico a quello della suzione non nutritiva (17). Per questo motivo, sono stati sviluppati dei veri e propri programmi di stimolazione orale, come il Beckman's Oral Motor Intervention (BOMI) e il Premature Infant Oral Motor Intervention (PIOMI). Il BOMI è un programma di stimolazione orale della durata di 15 minuti ideato per l'applicazione su neonati a termine, bambini e adulti con difficoltà alimentari in quadro di ritardo dello sviluppo. Il PIOMI nasce da una revisione del BOMI per adattarlo al neonato prematuro a partire dalle 29 settimane di EPM, con durata ridotta a 5 minuti e un totale di 8 steps al posto di 11 (21). Nello specifico, durante i primi 3 minuti si effettua una stimolazione della parete esterna e interna delle guance, labbra, gengive, lingua e palato tramite il dito, poi si procede alla stimolazione della suzione non nutritiva con il ciuccio o sempre con il dito per gli ultimi 2 minuti. In seguito ad adeguato training, anche i genitori possono essere coinvolti ed effettuare il PIOMI in prima persona (22). L'utilizzo di questi strumenti non solo attiva le funzioni del cavo orale, ma promuove anche la maturazione neurologica, la motricità e la crescita del neonato, con impatto positivo anche sull'allattamento al seno a lungo termine, riducendo sensibilmente il tempo necessario al raggiungimento della FOF e la durata della degenza (23,24). Il ricorso a programmi strutturati come il PIOMI si è dimostrato preferibile rispetto alle tecniche di stimolazione orale semplice in quanto favorisce lo sviluppo di un pattern alimentare più efficiente, con miglior incremento ponderale del neonato e aumentati tassi di allattamento esclusivo al seno alla dimissione (25). Inoltre, sono riportati tentativi di associazione del PIOMI con altri interventi, come il massaggio del neonato o l'offerta di latte materno tirato durante la suzione non nutritiva (26). Particolarmente interessante è la proposta di Shokri et al. di combinare il PIOMI con la musicoterapia: tale associazione si è dimostrata più efficace rispetto al solo PIOMI nel promuovere la maturazione delle competenze alimentari in una coorte di 52 neonati di età gestazionale tra le 26 e le 30 settimane, sottoposti all'intervento combinato tra le 30 e le 34 settimane di EPM (26). Ciò è in linea con i dati in letteratura a favore della musicoterapia per i prematuri, grazie al riscontro della stabilizzazione dei parametri vitali, della riduzione dello stress

neonatale e del miglioramento dell'alimentazione (27), sostenuto anche dall'evidenza di un maggior sviluppo cerebrale in studi di neuroimaging (28).

L'utilizzo di programmi di stimolazione orale e scale di valutazione delle competenze orali del neonato si inserisce all'interno del tema del cue-based feeding, ovvero un approccio all'alimentazione guidato non tanto dal volume dei pasti o dalla percezione soggettiva del clinico, bensì dai segnali comportamentali del neonato, in base ai quali è possibile regolare frequenza, durata e volume dei pasti. Un numero crescente di lavori in letteratura evidenzia come la modalità cue-based favorisca un più efficace passaggio dall'alimentazione a gavage a quella orale nel prematuro, sia per un ridotto dispendio energetico del neonato sia in termini di soddisfazione parentale (29).

## **Considerazioni specifiche sul neonato con patologia chirurgica addominale**

Per quanto riguarda nello specifico il neonato con patologia chirurgica addominale, la letteratura riguardante la promozione dell'oralità post-intervento è limitata, nonostante si tratti di un tema centrale in questa categoria di neonati, particolarmente a rischio di sviluppare difficoltà alimentari.

Tucker et al., partendo da alcune esperienze in neonati con atresia esofagea, hanno proposto la tecnica dello sham feeding, letteralmente "alimentazione fittizia", in uno studio pilota condotto su 15 neonati sottoposti a chirurgia addominale. Lo sham feeding consiste nel proporre piccoli pasti al biberon di latte materno estratto, che verranno in seguito aspirati dallo stomaco prima dell'avvio della digestione. Questa tecnica, diversamente dalla suzione non nutritiva, stimola il neonato ad attivare tutte e tre le fasi della deglutizione e pertanto mima in maniera più accurata l'alimentazione orale. I dati preliminari di questo studio suggeriscono la fattibilità e sicurezza di questa metodica nella popolazione analizzata; nello studio è stata inoltre documentata una riduzione dello stress materno, che potrebbe avere un riverbero positivo sull'allattamento al seno e sulla relazione madre-neonato. Vista l'esiguità della popolazione analizzata, tuttavia, sono necessari studi su coorti più ampie per definire in maniera chiara i rischi e i benefici associati a questa pratica (30).

## **Il neonato con disfagia**

Non tutti i neonati sottoposti a chirurgia addominale sviluppano un quadro di franca disfagia; tuttavia, tale evenienza rappresenta un rischio concreto in questa categoria di pazienti, che va pertanto attenzionata dal punto di vista alimentare e nutrizionale. In seguito a chirurgia addominale, infatti, può verificarsi un'alterazione del fisiologico funzionamento intestinale, sia in termini di ridotta motilità (31) sia per l'aumento del rischio di disbiosi (1,32). In aggiunta, nel periodo post-operatorio il neonato è spesso sottoposto a stimolazioni orali negative che ritardano l'acquisizione delle competenze orali, come l'intubazione, il prolungato utilizzo di sondini oro- o nasogastrici ed episodi di vomito o rigurgito frequenti. Le necessità dettate dalla degenza in ambiente intensivo potrebbero inoltre interferire con l'esecuzione dello skin to skin con la madre e con i tentativi di avvicinamento al seno materno (1). Non da ultimo, è stato riportato in letteratura un effetto negativo di terapie analgesiche e sedative, spesso necessarie nel periodo peri-operatorio, sull'alimentazione orale, con prolungato utilizzo del sondino per la somministrazione dei pasti (33). Uno studio cinese condotto su una coorte di 119 neonati operati per atresia intestinale nell'arco di 13 anni ha individuato alcune complicanze, tra cui la peritonite da meconio, la discrepanza del diametro luminale tra il segmento prossimale e quello distale, il numero totale di anastomosi, l'immatùrità gangliare e la sindrome dell'intestino corto, come i principali fattori di rischio per lo sviluppo di difficoltà alimentari nel periodo post-operatorio (34).

La clinica del neonato con disfagia varia a seconda dei meccanismi coinvolti. Sono pertanto

fondamentali un'attenta raccolta anamnestica e un accurato esame obiettivo per indirizzare i successivi steps del percorso diagnostico-terapeutico. In particolare, in caso di anomalie della fase oro-faringea il neonato manifesterà difficoltà nell'attacco al biberon o al seno, ritardato avvio del riflesso di suzione o suzione aritmica, incoordinazione tra lingua e palato, scarsa assunzione di latte, ritardo nella deglutizione, rigurgiti naso-faringei, conati di vomito, irritabilità e inarcamento della schiena, alterazioni respiratorie e autonome, deglutizione dolorosa e avversione orale. Qualora invece sia interessata la fase faringo-esofagea, in associazione ad alcuni dei segni sopraelencati, come ritardo nella deglutizione, rigurgiti e irritabilità, il neonato potrà presentare accumulo del bolo nel faringe, emissione di rumori gorgoglianti, stridor, tosse, apnea, bradicardia, desaturazioni e aspirazione nelle vie aeree. In molti casi una valutazione clinica accurata può essere sufficiente per stabilire le caratteristiche della disfagia del neonato in esame; tuttavia, vista l'eterogeneità e non univocità della sintomatologia, il rischio in cui si incorre è quello di una gestione empirica che alimenta ulteriormente la variabilità delle pratiche cliniche attuali. Esistono varie possibilità per studiare in maniera oggettiva i meccanismi fisiopatologici sottostanti un quadro di disfagia, come lo studio videofluoroscopico della deglutizione e del tratto gastrointestinale superiore, la pH-impedenzometria e la manometria esofagea (4). Jadcherla et al. hanno suggerito l'implementazione dei dati strumentali, come il pattern manometrico di motilità faringo-esofagea, insieme a quelli clinici per individuare strategie di gestione alimentare personalizzate e a carattere multidisciplinare. In particolare, gli autori hanno studiato una coorte di 100 neonati con difficoltà alimentari di varia eziologia, nei quali tale approccio ha determinato un miglioramento dell'outcome alimentare, inteso come il raggiungimento della FOF, sia alla dimissione sia a un anno. Nonostante il protocollo di studio escluda i neonati con NEC e anomalie congenite, i dati riportati sembrano promettenti per l'estensione in futuro anche a queste categorie di neonati potenzialmente disfagici (35). Ad ogni modo, per quanto le indicazioni in merito alle modalità di studio della disfagia neonatale siano ancora eterogenee a causa della mancanza di standard di cura condivisi, è invece sempre più ampio il consenso in letteratura riguardo alla necessità di delineare strategie di gestione multidisciplinari, le quali potranno comprendere programmi di stimolazione orale, come quelli già in atto per i prematuri, e scale di valutazione delle competenze del neonato per favorire un approccio all'alimentazione cue-based (36).

## Conclusioni

In conclusione, i neonati sottoposti a chirurgia addominale rappresentano una popolazione da attenzionare in quanto maggiormente a rischio di sviluppare complicanze di varia natura, tra cui i disturbi alimentari. Sia il periodo preoperatorio che quello post-operatorio costituiscono momenti cruciali in cui è fondamentale non solo garantire una crescita adeguata tramite il corretto apporto di nutrienti, ma anche stimolare le competenze orali del neonato in un'ottica di prevenzione di eventuali difficoltà alimentari che potranno avere ripercussioni sullo sviluppo globale e sulla qualità di vita futura. In caso si delinei un quadro di franca disfagia, gli aspetti clinici insieme all'eventuale valutazione strumentale del neonato possono guidare la costituzione di protocolli operativi di gestione multidisciplinare e personalizzata, che attraverso la comprensione delle necessità del neonato e la valorizzazione delle sue abilità possono rendere l'alimentazione orale una alternativa accessibile anche a questi pazienti.



## Capitolo 6 - Bibliografia

1. Riddle S, Karpen H. *Special Populations-Surgical Infants*. Vol. 50, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2023. p. 715-28.
2. Norsa L, Goulet O, Alberti D, Dekooning B, Domellöf M, Haiden N, et al. *Nutrition and Intestinal Rehabilitation of Children with Short Bowel Syndrome: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. Part 1: From Intestinal Resection to Home Discharge*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Aug 1;77(2):281-97.
3. Lau C. *Development of infant oral feeding skills: What do we know?* *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016 Feb 1;103(2):616S-621S.
4. Jadcherla S. *Dysphagia in the high-risk infant: Potential factors and mechanisms*. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016 Feb 1;103(2):622S-628S.
5. Raol N, Schrepfer T, Hartnick C. *Aspiration and Dysphagia in the Neonatal Patient*. Vol. 45, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2018. p. 645-60.
6. Thoyre SM, Pados BF, Shaker CS, Fuller K, Park J. *Psychometric properties of the early feeding skills assessment tool*. *Advances in Neonatal Care*. 2018 Oct 1;18(5):E13-23.
7. Isazadeh R, Moradi N, Malakian A, Naderifar E, Dastoorpoor M, Knoll BL. *Mothers' involvement in assessing feeding skills of premature infants*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022 Apr 1;155.
8. Ludwig SM, Waitzman KA. *Changing Feeding Documentation to Reflect Infant-Driven Feeding Practice*. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2007 Sep;7(3):155-60.
9. Gianni ML, Sannino P, Bezze E, Plevani L, Esposito C, Muscolo S, et al. *Usefulness of the Infant Driven Scale in the early identification of preterm infants at risk for delayed oral feeding independency*. *Early Hum Dev*. 2017 Dec 1;115:18-22.
10. Ide Fujinaga C, Alves de Moraes S, Ellen Zamberlan-Amorim N, Corrêa Castral T, de Almeida Silva A, Gracinda Silvan Scochi C. *Clinical validation of the Preterm Oral Feeding Readiness Assessment Scale 1 [Internet]*. Vol. 21, *Original Article Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2013. Available from: [www.eerp.usp.br/rlae](http://www.eerp.usp.br/rlae)
11. Chang YJ, Hao G, Huang JY, Yang SF, Huang CC, Chen SC. *Clinical Validation of the Preterm Oral Feeding Readiness Assessment Scale in Taiwan*. *J Pediatr Nurs*. 2021 Jul 1;59:e84-92.
12. da Costa SP, Hübl N, Kaufman N, Bos AF. *New scoring system improves inter-rater reliability of the Neonatal Oral-Motor Assessment Scale*. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2016 Aug 1;105(8):e339-44.
13. Longoni L, Provenzi L, Cavallini A, Sacchi D, Scotto di Minico G, Borgatti R. *Predictors and outcomes of the Neonatal Oral Motor Assessment Scale (NOMAS) performance: a systematic review*. Vol. 177, *European Journal of Pediatrics*. Springer Verlag; 2018. p. 665-73.
14. Bickell M, Barton C, Dow K, Fucile S. *A systematic review of clinical and psychometric properties of infant oral motor feeding assessments*. *Dev Neurorehabil*. 2018 Aug 18;21(6):351-61.
15. Fucile S, Dow K. *A Unique Clinical Tool for the Evaluation of Oral Feeding Skills in Infants*. *Canadian Journal of Occupational Therapy*. 2023 Sep 1;90(3):240-8.
16. Chen CT, Wang YL, Wang CA, Ko MJ, Fang WC, Lin BS. *Wireless Monitoring System for Oral-Feeding Evaluation of Preterm Infants*. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*. 2015 Oct 1;9(5):678-85.
17. Gennattasio A, Perri EA, Baranek D, Rohan A. *Oral Feeding Readiness Assessment in Premature Infants*. 2015.
18. Neiva FCB, Leone C, Leone CR. *Non-nutritive sucking scoring system for preterm newborns*. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2008 Oct;97(10):1370-5.
19. Ostadi M, Jokar F, Armanian AM, Namnabati M, Kazemi Y, Poorjavad M. *The effects of swallowing exercise and non-nutritive sucking exercise on oral feeding readiness in preterm infants: A randomized controlled trial*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021 Mar 1;142.



20. Kumar J, Meena J, Ranjan A, Kumar P. Oropharyngeal application of colostrum or mother's own milk in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023 Oct 1;81(10):1254-66.
21. Lessen BS. Effect of the premature infant oral motor intervention on feeding progression and length of stay in preterm infants. *Advances in Neonatal Care.* 2011 Apr;11(2):129-41.
22. Majoli M, De Angelis LC, Panella M, Calevo MG, Serveli S, Knoll BL, et al. Parent-Administered Oral Stimulation in Preterm Infants: A Randomized, Controlled, Open-Label Pilot Study. *Am J Perinatol.* 2020 Nov 23;40(8):845-50.
23. Gonzalez PR, Perez-Cabezas V, Chamorro-Moriana G, Molinero CR, Vazquez-Casares AM, Gonzalez-Medina G. Effectiveness of oral sensory-motor stimulation in premature infants in the neonatal intensive care unit (Nicu) systematic review. Vol. 8, *Children.* MDPI; 2021.
24. Li XL, Liu Y, Liu M, Yang CY, Yang QZ. Early Premature Infant Oral Motor Intervention Improved Oral Feeding and Prognosis by Promoting Neurodevelopment. *Am J Perinatol.* 2020 May 1;37(6):626-32.
25. Singh P, Malshe N, Kallimath A, Garegrat R, Verma A, Nagar N, et al. Randomised controlled trial to compare the effect of PIOMI (structured) and routine oromotor (unstructured) stimulation in improving readiness for oral feeding in preterm neonates. *Front Pediatr.* 2023 Nov 16;11.
26. Shokri E, Zarifian T, Soleimani F, Knoll BL, Mosayebi Z, Noroozi M, et al. Effect of premature infant oral motor intervention [PIOMI] combined with music therapy on feeding progression of preterm infants: a randomized control trial. *Eur J Pediatr.* 2023 Dec 1;182(12):5681-92.
27. Yue W, Han X, Luo J, Zeng Z, Yang M. Effect of music therapy on preterm infants in neonatal intensive care unit: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 77, *Journal of Advanced Nursing.* Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 635-52.
28. Sa de Almeida J, Baud O, Fau S, Barcos-Munoz F, Courvoisier S, Lordier L, et al. Music impacts brain cortical microstructural maturation in very preterm infants: A longitudinal diffusion MR imaging study. *Dev Cogn Neurosci.* 2023 Jun 1;61.
29. Lubbe W. Clinicians guide for cue-based transition to oral feeding in preterm infants: An easy-to-use clinical guide. *J Eval Clin Pract.* 2018 Feb 1;24(1):80-8.
30. Tucker A, Huang EY, Peredo J, Weems MF. Pilot Study of Sham Feeding in Postoperative Neonates. *Am J Perinatol.* 2022 May 1;39(7):726-31.
31. Lemoine JB, Smith RR, White D. Got milk? Effects of early enteral feedings in patients with gastroschisis. *Advances in Neonatal Care.* 2015 Jun 1;15(3):166-75.
32. Younge N, Yang Q, Seed PC. Enteral High Fat-Polyunsaturated Fatty Acid Blend Alters the Pathogen Composition of the Intestinal Microbiome in Premature Infants with an Enterostomy. *Journal of Pediatrics.* 2017 Feb 1;181:93-101.e6.
33. Astoria MT, Thacker L, Hendricks-Muñoz KD. Oral Feeding Outcome after Analgesic and Sedative Exposure in VLBW Preterm Infant. *Am J Perinatol.* 2018 Jun 8;35(14):1399-404.
34. Wang J, Du L, Cai W, Pan W, Yan W. Prolonged feeding difficulties after surgical correction of intestinal atresia: A 13-year experience. *J Pediatr Surg.* 2014 Nov 1;49(11):1593-7.
35. Jadcherla SR, Peng J, Moore R, Saavedra J, Shepherd E, Fernandez S, et al. Impact of personalized feeding program in 100 NICU infants: Pathophysiology-based approach for better outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):62-70.
36. Gulati IK, Sultana Z, Jadcherla SR. Approach to Feeding Difficulties in Neonates and Infants: A Comprehensive Overview. Vol. 47, *Clinics in Perinatology.* W.B. Saunders; 2020. p. 265-76.

# **Seconda Parte: Gestione specifica**





## Atresia esofagea

Irma Capolupo<sup>1</sup>, Domenico Umberto De Rose<sup>1</sup>, Guglielmo Salvatori<sup>1</sup>, Andrea Conforti<sup>2</sup>

1. Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” IRCCS, Roma;
2. Chirurgia Neonatale, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” IRCCS, Roma;

L'atresia esofagea (AE) è la più comune anomalia congenita dell'esofago e nella maggior parte dei casi, circa 85-90%, è presente una fistola tra uno dei due monconi esofagei e la trachea (fistola tracheoesofagea, FTE). Si riconoscono 5 tipi di AE, secondo la classificazione di Gross:

- Tipo A: AE senza FTE (7-8%);
- Tipo B: AE con FTE nel segmento esofageo prossimale (1-4%);
- Tipo C: AE con FTE nel segmento esofageo distale (82-85%);
- Tipo D: AE con FTE nei segmenti esofageo prossimale e distale (3-4%);
- Tipo E: FTE nei segmenti esofageo prossimale e distale senza AE (3-4%) (1).

L'incidenza è tra 1/2500-1/4500 nati vivi (2).

L'eziologia non è nota, ma verosimilmente è multifattoriale e circa il 55% dei pazienti affetti da AE ha altre anomalie associate:

anomalie cardiovascolari (29%): tetralogia di Fallot, difetti atriali e ventricolari, trasposizione delle grandi arterie;

- anomalie gastrointestinali (16%): malformazioni anorettali, atresia duodenale, malrotazione intestinale, mucosa gastrica eterotopica;
- anomalie genitourinarie (16%): agenesia renale, cisti renali e anomalie ureterali;
- anomalie muscoloscheletriche (13%): anomalie delle vertebre e/o delle coste e degli arti, midollo ancorato con spina bifida occulta;
- anomalie del tratto respiratorio: laringomalacia (>17%), cleft laringeo (<5%), paralisi delle corde vocali (24%), stenosi sottoglottica (16%);
- anomalie dermatologiche, come alterazioni della cute e clinodattilia (21%) (1).

In circa il 10% dei pazienti con AE si riconosce un'associazione VACTERL, che identifica una condizione clinica in cui sono presenti simultaneamente specifiche malformazioni congenite: difetti vertebrali e vascolari (V), atresia anale (A), difetti cardiaci (C), fistola tracheo-esofagea (TE) con atresia esofagea, displasia radiale e renale (R) e anomalie degli arti (L per limb) (3).

Nell'1% dei casi, l'atresia esofagea fa parte di una sindrome CHARGE. Il termine CHARGE è un acronimo inglese che prende il nome dalle iniziali delle principali caratteristiche cliniche con cui si manifesta la sindrome: Coloboma (C); Anomalie cardiache (H per Heart); Atresia delle coane (A); Ritardo di crescita e dello sviluppo (R); Anomalie genito-urinarie (G); Anomalie dell'orecchio (E per Ear) (4).

La diagnosi di AE è spesso post-natale (90% dei casi) e viene sospettata in seguito alla mancata progressione nello stomaco del sondino naso/oro gastrico alla nascita. Già nelle prime ore dopo il parto, il neonato può presentare secrezioni salivari abbondanti e difficoltà respiratoria. La diagnosi prenatale è possibile ed è più frequente nei tipi A e B di AE; le caratteristiche ecografiche includono: presenza di poliamnios, visualizzazione della pouch esofagea superiore e mancata visualizzazione dello stomaco (1).

La diagnosi si effettua mediante una radiografia torace-addome, posizionando un sondino radiopaco naso-esofageo, che confermerà la mancata progressione dello stesso verso lo stomaco. L'assenza di aria nello stomaco e la sua mancata visualizzazione depongono per una AE di terzo tipo (mancanza della FTE distale - tipi A e B). Si definisce atresia esofagea long gap quando la distanza tra i due monconi è maggiore di 3 corpi vertebrali, in presenza o assenza di fistola (5).

## Correzione chirurgica

Nella maggior parte dei pazienti, la correzione chirurgica dell'atresia e la chiusura della fistola (se presente) devono essere effettuate solo quando il neonato è stato stabilizzato, e dopo attenta valutazione o esclusione delle malformazioni associate. Il distress respiratorio in un neonato con AE può prefigurarsi come una vera emergenza perché, se non si occlude la fistola con la giusta posizione del tubo endotracheale, la ventilazione meccanica può determinare una eccessiva distensione dello stomaco con il rischio di perforazione. In tali situazioni l'intervento di chiusura della fistola è consigliabile al fine di evitare altre complicanze.

D'altra parte, nei casi di atresia long-gap, posticipare la correzione chirurgica rappresenta l'opzione più corretta (1).

## Gestione nutrizionale preoperatoria

La gestione preoperatoria prevede il posizionamento di un sondino doppio lume in aspirazione, da posizionare nel moncone superiore fino all'intervento (Replogle) con una pressione di aspirazione continua e la somministrazione di nutrizione parenterale totale, attraverso un catetere venoso centrale. Gli apporti di macro e micronutrienti previsti andranno personalizzati sulla base dell'età gestazionale (6) (vedi capitolo Principi generali di nutrizione).

In alcuni casi, in particolare quando è necessario procrastinare la correzione chirurgica di settimane (o mesi), è possibile procedere alla cosiddetta "sham feeding", un'alimentazione per via orale senza scopi nutrizionali, effettuata per consentire l'acquisizione delle abilità di suzione e deglutizione. Questa pratica dovrebbe essere fortemente incoraggiata anche in tutti i pazienti portatori di esofagostomia cervicale (7).

## Gestione nutrizionale postoperatoria

La gestione post-operatoria non è univoca perché si basa soprattutto sui diversi approcci in uso nei vari centri e sull'opinione di esperti (grado di evidenza D). Ad esempio, il posizionamento di un sondino nasogastrico a caduta durante l'intervento (trans-anastomotico), è una pratica diffusa solo in alcuni centri. Non ci sono evidenze che tale sondino possa ridurre la percentuale di stenosi post-operatoria (6,8) ma è ancora diffuso il suo utilizzo.

Qualora sia stato posizionato il sondino trans-anastomotico, l'alimentazione enterale può essere avviata dopo 24-48 h; alcuni autori propongono prudentemente che venga eseguito di routine un RX esofagogramma per escludere eventuali leak anastomotici, prima di iniziare l'alimentazione per os (6). In assenza di leakage il sondino trans-anastomotico, a distanza di 5-6 giorni dall'intervento, viene rimosso dal chirurgo. Non tutti i centri sono concordi sull'esecuzione dell'esofagogramma post-operatorio, adducendo che, qualora fosse presente un leak significativo, il paziente presenterebbe segni clinici (quali pneumotorace, versamento pleurico, etc.) che indirizzerebbero comunque verso un approfondimento diagnostico ed un eventuale trattamento (9).

Non ci sono evidenze scientifiche in letteratura su quale sia l'alimentazione più corretta e sui tempi per raggiungere il full enteral feeding nei neonati affetti da AE. L'apporto esclusivo di latte materno è la migliore opzione per tutti i neonati, compresi quelli con AE. In caso di mancanza di latte della propria madre, una alternativa è rappresentata dal latte materno donato, per poi passare gradualmente alla formula latte prima della dimissione. Soprattutto se il neonato è pretermine o comunque se la crescita non è adeguata, può rendersi necessario aggiungere un fortificante al latte umano. Solo a volte può essere indicato ricorrere a formule ipercaloriche (100kcal/100ml) (10).

L'incremento dei quantitativi di latte può essere di 20 ml/kg/die, per raggiungere il full enteral feeding (FEF) in minor tempo.

Durante tale percorso l'insorgenza di sintomi respiratori può essere suggestiva di una riapertura della FTE (6).

### **Malattia da reflusso gastroesofageo**

Il reflusso gastro-esofageo (e la malattia da reflusso gastro-esofageo) è particolarmente frequente nei pazienti con AE e per tale motivo è al momento raccomandata una prevenzione con un farmaco inibitore di pompa protonica.

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è causata dalla ridotta peristalsi esofagea e dalla dismotilità dello sfintere esofageo inferiore e dalle complicanze legate all'intervento chirurgico (danni al nervo vago, brevità del tratto intraddominale dell'esofago) (6).

I sintomi sono più frequenti durante i primi mesi di vita, ma tale terapia viene consigliata per almeno un anno dopo la riparazione della FTE (11).

A 18 mesi di vita viene infatti ancora riportata un'alta prevalenza di MRGE tra i pazienti con AE (fino al 64%) (12).

In caso di MRGE persistente nonostante la terapia, soprattutto se associata a basso peso alla nascita ed a disturbi nutrizionali, andrà considerata il ricorso alla chirurgia antireflusso nel corso del primo anno di vita (13).

### **Gestione dell'atresia esofagea long-gap**

Nei casi di atresia esofagea long-gap, viene di solito confezionata una gastrostomia. Attraverso la gastrostomia l'alimentazione enterale può essere iniziata già dopo 3 ore, nei pazienti stabili senza complicanze (14).

L'intervento chirurgico verrà eseguito in un secondo momento (solitamente dopo 6-8 settimane) (15). Possibili svantaggi del posizionamento di una gastrostomia includono l'irritazione locale del sito, la formazione di tessuto di granulazione o l'insorgenza di infezioni locali, il leaking, reazioni allergiche e possibili dislocazioni accidentali (16).

### **Complicanze correlate all'alimentazione**

Il ritardo nella diagnosi di AE può comportare varie complicanze che includono l'inalazione/polmonite ab ingestis e la distensione gastrica, fino ad una vera e propria perforazione. Attraverso la FTE, infatti, si può verificare un meccanismo a valvola, con accumulo di aria nello stomaco, soprattutto se il paziente è ventilato. In questi casi si rende necessaria, in emergenza, la legatura della fistola (e se possibile l'anastomosi nello stesso tempo) (17).

Il rischio di morbidità dopo la correzione chirurgica è alto: disordini della motilità esofagea (78%), esofagite (47%), disfagia (44%), malattia da reflusso gastroesofageo (43%), stenosi a livello dell'anastomosi (26%), leak anastomotico (19%), e ricorrenza della FTE (7%) (18).

Il leak anastomotico è una complicanza peri operatoria molto temuta (fino al 20% dei pazienti in alcune casistiche, soprattutto in caso di long-gap. Il trattamento del leak è prevalentemente conservativo e consiste nel mantenimento del drenaggio toracico. La rialimentazione dopo il riscontro di un leak è da riprendere prudentemente quando il quadro radiografico appare stabile e, alla ripetizione dell'esofagogramma, non sono presenti segni di spandimento del mezzo di contrasto (17).



Il chilotorace rientra tra le complicanze della correzione chirurgica dell'atresia esofagea, soprattutto per un possibile danno iatrogeno del dotto toracico (19,20) (vedi capitolo Chilotorace).

La stenosi anastomotica andrà trattata con dilatazione endoscopica. Si parla di stenosi ricorrenti in caso di 3 recidive richiedenti dilatazione (6,21).

## Mantenimento dell'oralità e disturbi alimentari

Le difficoltà nell'alimentazione enterale sono riportate frequentemente in letteratura nei pazienti affetti da AE: disfagia, tosse, segni di soffocamento, avversione orale e stress/irritabilità durante il pasto (22). Un recente studio multicentrico francese ha riportato un'incidenza di disordini alimentari nel 42% dei pazienti (23).

Questi pazienti possono avere necessità di essere nutriti a lungo mediante un sondino nasogastrico. Non è inusuale che possano presentare episodi di vomito, rigurgito, cianosi durante i pasti, infezioni respiratorie ricorrenti che possono essere correlati a microinalazioni. In quest'ultimo caso, la riapertura della fistola tracheoesofagea andrà sempre esclusa (24).

In caso di disfagia, le linee guida ESPGHAN-NASPGHAN raccomandano che venga effettuato un esame contrastografico delle prime vie digestive per escludere stenosi, ricorrenza di fistole o ristagno nella tasca esofagea prossimale. Utile in alcune circostanze l'esecuzione di un'endoscopia con biopsie (per escludere un'esofagite), o anche la manometria per evidenziare alterazioni nella peristalsi esofagea (25).

La completa autonomia sensorimotoria orale può essere raggiunta entro i 12-24 mesi di vita; la fisioterapia dedicata alla riabilitazione orale può giocare un ruolo cruciale fin dalla prima infanzia in questi pazienti, per evitare un disturbo cronico dell'alimentazione (26).

## Capitolo 7 - Bibliografia

1. van Lennep M, Singendonk MMJ, Dall'Oglio L, Gottrand F, Krishnan U, Terheggen-Lagro SWJ, Omari TI, Benninga MA, van Wijk MP. Oesophageal atresia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Apr 18;5(1):26.
2. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E, EUROCAT Working group. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch. Dis. Child*. 2012; 97, 227-232.
3. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Aug 16;6:56.
4. Thomas AT, Waite J, Williams CA, Kirk J, Oliver C, Richards C. Phenotypic characteristics and variability in CHARGE syndrome: a PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord*. 2022 Aug 31;14(1):49.
5. Dingemann C, et al. ERNICA Consensus Conference on the Management of Patients with Long-Gap Esophageal Atresia: Perioperative, Surgical, and Long-Term Management. *Eur J Pediatr Surg*. 2021;31:214-225.
6. Dingemann C, et al. ERNICA Consensus Conference on the Management of Patients with Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula: Diagnostics, Preoperative, Operative, and Postoperative Management. *Eur J Pediatr Surg*. 2020 Aug;30(4):326-336.
7. Conforti A, Valfré L, Falbo M, Bagolan P, Cerchiari A. Feeding and Swallowing Disorders in Esophageal Atresia Patients: A Review of a Critical Issue. *Eur J Pediatr Surg*. 2015 Aug;25(4):318-25.
8. Zani A, et al. International survey on the management of esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg*. 2014 Feb;24(1):3-8.
9. Burge DM, et al. Contemporary management and outcomes for infants born with oesophageal atresia. *Br J Surg*. 2013 Mar;100(4):515-21.



10. Fitzgerald DA, et al. Strategies for improving early nutritional outcomes in children with oesophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia. *Paediatric Respiratory Reviews* 25 (2018) 25-29.
11. Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, Homaira N, Rosen R, Faure C, et al. ESPGHAN-NASPGHAN guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2016) 63(5):550-70.
12. Flatrès C, Aumar M, Ley D, Sfeir R, Nicolas A, Bonnevalle M, Duhamel A, Gottrand F. Prevalence of acid gastroesophageal reflux disease in infants with esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. *Pediatr Res.* 2022 Mar;91(4):977-983.
13. François B, et al. Predictors of the Performance of Early Antireflux Surgery in Esophageal Atresia. *J Pediatr.* 2019 Aug;211:120-125.e1.
14. Homan M, Hauser B, Romano C, Tzivinikos C, Torroni F, Gottrand F, Hojsak I, Dall'Oglio L, Thomson M, Bontems P, Narula P, Furlano R, Oliva S, Amil-Dias J. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Children: An Update to the ESPGHAN Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Sep 1;73(3):415-426.
15. Conforti A, Morini F, Bagolan P. Difficult esophageal atresia: trick and treat. *Semin Pediatr Surg.* 2014 Oct;23(5):261-9.
16. McSweeney ME, Jiang H, Deutsch AJ, et al. Long-term outcomes of infants and children undergoing percutaneous endoscopy gastrostomy tube placement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:663.
17. Morini F, Conforti A, Bagolan P. Perioperative Complications of Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2018 Apr;28(2):133-140.
18. Comella A, Tan Tanny SP, Hutson JM, Omari TI, Teague WJ, Nataraja RM, King SK. Esophageal morbidity in patients following repair of esophageal atresia: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2021 Sep;56(9):1555-1563.
19. Costa KM, Saxena AK. Surgical chylothorax in neonates: management and outcomes. *World J Pediatr.* 2018 Apr;14(2):110-115.
20. Scottoni F, Fusaro F, Conforti A, et al Pleurodesis with povidone-iodine for refractory chylothorax in newborns: Personal experience and literature review. *J Pediatr Surg* 2015 Oct;50(10):1722-5.
21. Tambucci R, et al. Anastomotic Strictures after Esophageal Atresia Repair: Incidence, Investigations, and Management, Including Treatment of Refractory and Recurrent Strictures. *Front Pediatr.* 2017 May 29;5:120.
22. Mahoney L, Rosen R. Feeding Problems and Their Underlying Mechanisms in the Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula Patient. *Front in Ped.* 2017; 5:127.
23. Pham A, Ecochard-Dugelay E, Bonnard A, et al. Feeding disorders in children with oesophageal atresia: a cross-sectional study. *Arch Dis Child* 2022;107:52-58.
24. O'Shea D, et al. Recent Advances in the Genetic Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula: A Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 77: 703-712.
25. Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, Homaira N, Rosen R, Faure C, et al. ESPGHAN-NASPGHAN guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2016) 63(5):550-70.
26. Conforti A, Valfré L, Falbo M, Bagolan P, Cerchiari A. Feeding and Swallowing Disorders in Esophageal Atresia Patients: A Review of a Critical Issue. *Eur J Pediatr Surg.* 2015 Aug;25(4):318-25.



### Atresie intestinali

Giorgio Raffaele Fava<sup>1</sup>, Simonetta Costa<sup>2</sup>

1. Chirurgia Pediatrica - UOS Chirurgia Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;
2. Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma;

L'atresia intestinale è una malformazione dell'apparato digerente caratterizzata da un'ostruzione determinata da una discontinuità o da un restringimento dal duodeno al sigma colon.

L'incidenza è di circa 2 nuovi casi su 10.000 nati vivi.

Diverse sono le ipotesi formulate a riguardo della patogenesi della malformazione:

- tra le più antiche, un errore nell'embriogenesi dell'intestino durante la fase di ricanalizzazione (1)
- il verificarsi, sempre durante la vita embrionale, di un'ipoperfusione vascolare con una conseguente ischemia intestinale focale
- molto più di recente, un'ipotesi morfogenetica (2)

Una prima differenziazione deve essere effettuata in relazione al livello di ostruzione.

- atresia e stenosi duodenale
- atresia digiunale e ileale
- atresia colica (fino al sigma)

Tale precisazione è doverosa in quanto il decorso post-chirurgico e quindi anche le scelte dal punto di vista nutrizionale possono essere differenti.

### Atresia e stenosi duodenale

La atresia e stenosi duodenale è una causa comune di ostruzione duodenale congenita con un'incidenza di 1 su 5000 - 10000 nati vivi. È spesso associata ad altre malformazioni congenite e si presenta in un terzo dei casi in pazienti affetti da trisomia 21.

L'ipotesi eziologica più accreditata risulta essere un errore del processo di ricanalizzazione del duodeno fetale. L'insulto vascolare nell'atresia duodenale, e quindi prossimale rispetto il legamento di Treitz, non gioca un ruolo determinante nello sviluppo della malformazione.

Non è stata inoltre isolata alcuna alterazione genetica contrariamente a ciò che avviene nelle atresie intestinali (4).

### Classificazione

Dal punto di vista anatomico possiamo distinguere:

- atresia duodenale:
  - o tipo 1: membrana ostruente con mesentere intatto (+ variante manica a vento)
  - o tipo 2: porzione prossimale dilatata e cordone fibroso distale con mesentere intatto
  - o atresia con difetto mesenterico (V-shaped)
- Stenosi duodenale da membrana incompleta

## Atresia intestinale

Possiamo classificare l'atresia intestinale in 4 gruppi (3):

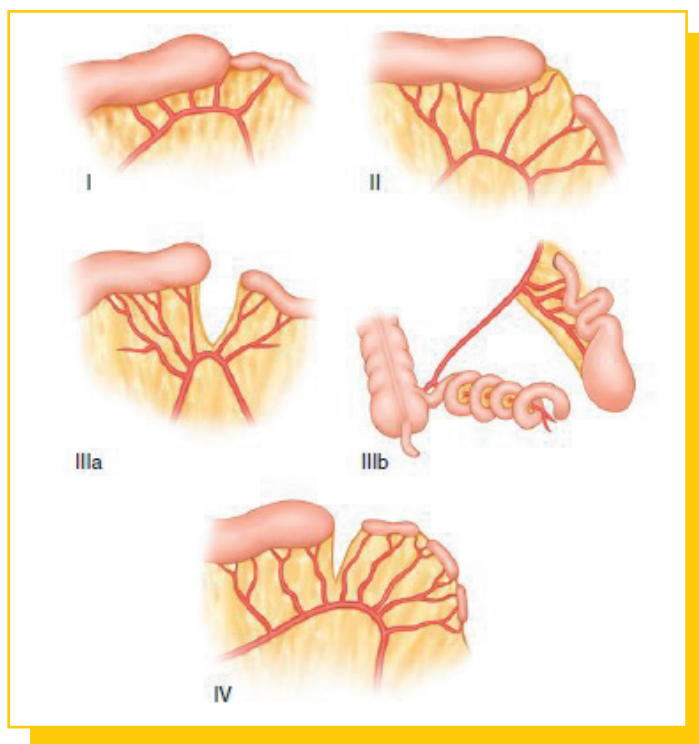


Figura 1. Tipi di atresia intestinale

- Tipo I: occlusione da parte di un web mucoso o diaframma con un mesentere intatto; in questo tipo l'intestino ha lunghezza normale;
- Tipo II: difetto totale con un ponte di cordone fibroso tra le due estremità cieche con mesentere intatto; l'intestino ha di solito lunghezza normale;
- Tipo IIIa: difetto completo tra le due estremità cieche con difetto mesenterico a V; la lunghezza dell'intestino è ridotta in misura variabile;
- Tipo IIIb: atresia tipo apple peel (a buccia di mela) in cui è presente un difetto totale tra le due estremità cieche. L'ansa distale al difetto è attorcigliata a spirale attorno ad un singolo vaso; la lunghezza dell'intestino è significativamente ridotta (specie in caso di volvolo sull'asse dell'unica arteria)
- Tipo IV: atresia multipla; la lunghezza dell'intestino residuo è variabile.

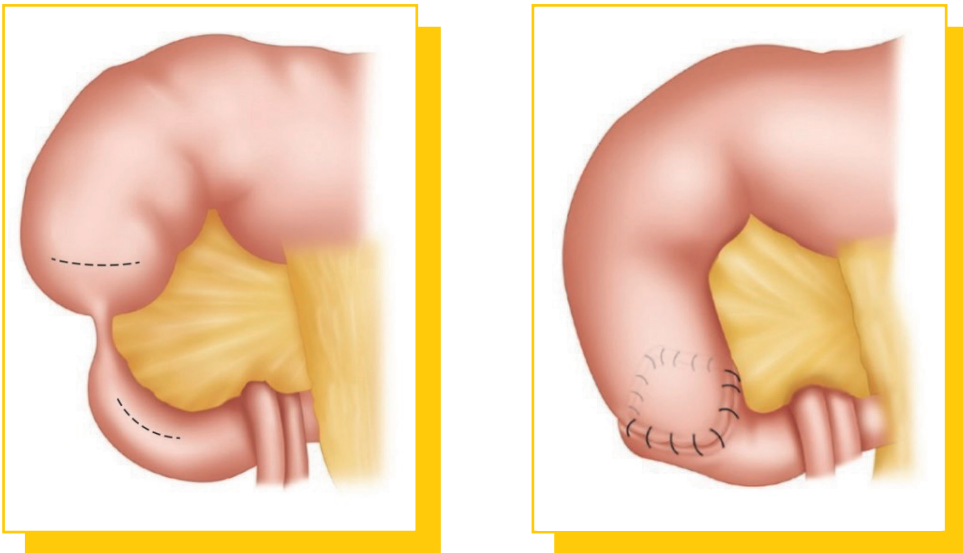
## CHIRURGIA

### **Atresia duodenale**

Negli ultimi 40 anni sono state progressivamente abbandonate tecniche chirurgiche di correzione della malformazione come la duodeno digiunostomia trans-mesocolica o la gastro-digiuno anastomosi a favore della anastomosi duodeno-duodenale a diamante (Diamond shaped anastomosis).

Tale tecnica è caratterizzata da un'incisione longitudinale sulla porzione prossimale ed un'incisione trasversale sulla porzione distale e una successiva sutura appunto a forma di diamante (5).

Un tapering dell'ansa prossimale può essere eseguito in caso di mega-duodeno al fine di ridurre l'eccessivo salto di calibro tra le due bocche anastomotiche.



**Figure 2 e 3. Chirurgia dell'atresia intestinale.**

Negli ultimi anni l'intervento è stato descritto con successo anche per via laparoscopica (6).

Questo tipo di ostruzione è caratterizzata da una dilatazione, talora anche importante, della porzione prossimale.

Un duodeno dilatato può avere una motilità alterata, a causa di una sofferenza delle cellule muscolari lisce secondaria ad ischemia o ipoplasia dei nervi enterici (7), e può essere associato a transito alterato e una contrazione peristaltica scarsamente efficace (8)

Questa è una delle condizioni alla base della più frequente complicanza della malformazione dopo l'intervento chirurgico, cioè la prolungata intolleranza alimentare.

### **Atresia digiuno ileale**

Il trattamento chirurgico consiste nella resezione delle estremità dell'intestino coinvolte nell'atresia e nell'anastomosi termino terminale. È fondamentale il riconoscimento di eventuali atresie multiple, che possono verificarsi fino al 20% dei pazienti e potrebbero non essere immediatamente evidenti a causa dell'assenza di salto di calibro oltre l'atresia prossimale.

In caso di importante discrepanza di calibro tra le due bocche anastomotiche è talora necessario ricorrere a un'ulteriore resezione intestinale (in caso di tratto limitato) o all'esecuzione di un taperig o una plicatura con introflessione del tratto all'interno del lume.

Inoltre, nei pazienti con lunghi segmenti di intestino prossimale significativamente dilatato, o con perdita di lunghezza intestinale ad es. Tipo III a e b, la resezione dell'intero segmento coinvolto può comportare una sindrome dell'intestino corto. Per questo motivo lunghezza residua totale dell'intestino deve essere misurata con un nastro e segnalata in quanto ciò fornisce alcune indicazioni sulla prognosi.

### **NUTRIZIONE POST-CHIRURGICA**

Dopo una chirurgia resettiva intestinale è sempre necessario un periodo di digiuno e di conseguenza una nutrizione parenterale (NP) esclusiva. I tempi della NP ovviamente dipendono dalla possibilità di poter iniziare una nutrizione enterale (NE).

Diverse sono le variabili che modificano l'atteggiamento nei confronti di una ripresa della alimentazione dopo un intervento per atresia intestinale: prematurità, peso, malformazioni associate, impegno respiratorio, tipo di malformazione e quindi lunghezza dell'intestino residuo.

Inoltre, la presenza di una marcata dilatazione, unitamente alla dismotilità del segmento prossimale, può comportare un malfunzionamento dell'anastomosi con ostruzione intestinale funzionale, scarsa tolleranza alimentare e problemi di contaminazione batterica.

Uno studio randomizzato controllato su una coorte di 30 neonati sottoposti ad anastomosi primaria per atresia dell'intestino tenue riporta come l'utilizzo di agenti procinetici può avere qualche beneficio riducendo la durata della NP totale, ottenendo un più rapido raggiungimento di una NE esclusiva e di conseguenza una riduzione dei tempi di ricovero (9).

### **Atresia duodenale e atresia intestinale**

È ben noto nella pratica clinica come, anche dopo un'anastomosi correttamente confezionata e in assenza di complicanze, il decorso post-operatorio di questi neonati possa essere caratterizzato da una ridotta tolleranza alimentare causata da un'ipomotilità post-chirurgica specie del tratto prossimale dilatato. Ciò può prolungare i tempi di degenza e di digiuno enterale.

I disturbi di motilità nei pazienti operati per atresia intestinale sembrano essere correlati al deterioramento dei gangli presenti nel plesso mioenterico, dei fattori di crescita dei nervi e delle cellule interstiziali di Cajal (10).

Nell'adulto la rialimentazione post-operatoria precoce è pratica raccomandata e ampiamente utilizzata e il suo razionale è basato sulla capacità di stimolare gli ormoni gastroenterici, di stimolare la peristalsi e regolarizzare la motilità intestinale.

Ekingen e Prasad (11-12) sostengono che nel neonato la nutrizione post-operatoria precoce ha condizionato un ricovero ospedaliero più breve e una diminuzione delle infezioni del sito chirurgico senza alcun aumento delle deiscenze. Inoltre, nei neonati di peso alla nascita molto basso, la rialimentazione precoce non è stata correlata ad un aumento dell'incidenza di enterite necrotizzante (NEC) e ha ridotto l'incidenza di sepsi.

La scelta di iniziare con una minimal enteral feeding (MEF) dipende da diversi fattori, tra cui l'età gestazionale, il peso, tipo di malformazione.

Comunque, l'introduzione di una MEF sembra associarsi ad un miglioramento della tolleranza alimentare, alla prevenzione della proliferazione batterica e della traslocazione batterica.

Da un più recente trial randomizzato controllato multicentrico su neonati che hanno ricevuto un'anastomosi per una malformazione intestinale si evince come non vi siano differenze statisticamente significative tra il gruppo controllo, in cui la rialimentazione è stata iniziata solo quando il ristagno biliare si è ridotto a meno di 15 ml/kg/die, e il gruppo rialimentazione post-operatoria precoce, in cui la nutrizione è stata iniziata entro le 48 dopo l'intervento chirurgico, riguardo:

- Raggiungimento della alimentazione enterale totale (full enteral feeding FEF)
- Durata del ricovero
- Complicanze post-operatorie (deiscenza anastomosi, peritonite, NEC, sepsi).

Il lavoro conclude che l'alimentazione post-operatoria precoce non influenza il tempo di raggiungimento della FEF; non riduce i tempi di ricovero e non riduce le complicanze post-operatorie. L'utilità della rialimentazione precoce nelle malformazioni intestinali del neonato rimane dunque incerta pur essendo una pratica sicura e mostrando una tendenza al miglioramento dei risultati post-operatori senza però ottenere una rilevanza statistica (13).

Quindi nonostante i benefici dell'alimentazione post-operatoria precoce sulla motilità intestinale, nei pazienti operati per atresia intestinale tale pratica non sembra essere in grado di "vincere" l'ipomotilità almeno nel breve termine.

### **Timing**

L'inizio della nutrizione enterale è da concordare collegialmente: in genere più prossimale è l'atresia, più lenta è la riduzione del volume del ristagno gastrico biliare e quindi maggiore è la necessità di mantenere un sondino. In particolare, alcuni autori hanno descritto la possibilità di un inizio precoce dell'alimentazione (anche in prima giornata post-operatoria) tramite un sondino trans-anastomotico lasciato in sede durante l'intervento chirurgico di anastomosi a diamante (14).

Generalmente la riduzione del ristagno gastrico biliare, la canalizzazione, e lo scarso impegno addominale e respiratorio sono le variabili che indicano la possibilità di iniziare i pasti. In media ciò avviene intorno alla 5-6 giornata post-operatoria per le atresie distali (digiuno- ileali) e intorno alla 7-10 gg per le atresie prossimali (duodenali e digiunali alte). Anche se alla luce della letteratura recente è possibile sostenere come sia sicuro iniziare un'alimentazione anche molto precocemente (2-3 gg post-operatoria) senza che ciò determini un incremento delle complicanze post-operatorie.

È possibile iniziare l'alimentazione con circa 10 ml/kg/die di latte e quindi incrementare progressivamente con dosi di 10-20 ml/kg/die in base alla tolleranza e al ristagno gastrico.

Il tipo di malformazione (atresie di tipo III b e IV), il livello di ostruzione e quindi la strategia chirurgica possono modificare il timing e l'incremento della nutrizione enterale anche e soprattutto in relazione alla necessità di affrontare casi di intestino corto post-resezione.

In caso di scarsa tolleranza dell'alimentazione oltre la seconda settimana postoperatoria si dovrebbe comunque sospettare una complicanza anastomotica (stenosi) o un persistente disturbo della motilità magari associato ad una stenosi relativa.

### **Tipo di alimento**

Il latte materno rappresenta l'alimento di prima scelta anche per il neonato pretermine, in particolar modo se nato piccolo per età gestazionale, poiché apporta importanti benefici a livello gastrointestinale, immunologico, nutrizionale e cognitivo.

Nei pazienti post-chirurgici, dove le intolleranze alimentari sono comuni, il latte materno è tipicamente ben tollerato e la presenza di immunoglobuline, prebiotici e fattori di crescita migliora l'adattamento intestinale. L'effetto protettivo del latte materno sullo sviluppo e la recidiva del NEC nei neonati prematuri e con basso peso alla nascita sono ben descritti (15). Il consumo di latte materno promuove lo sviluppo della flora fecale benefica e sopprime la crescita di potenziali organismi patogeni nei neonati a termine.

Nei neonati operati per atresia duodenale o intestinale (I-II-IIIa) in cui generalmente la resezione è limitata al tratto atresico, l'alimentazione con latte materno esclusivo o combinato con latte di formula è quasi sempre possibile. Nei casi di atresia intestinale (IIb - IV) in cui è necessaria una resezione ampia che può esitare in un intestino corto post-chirurgico i tempi di svezzamento dalla nutrizione parenterale saranno ovviamente più prolungati e sarà necessario attendere i tempi di adattamento intestinale per poter ottenere un apporto enterale parziale o completo. Questo aspetto verrà trattato specificatamente nel capitolo dedicato.



## Capitolo 8 - Bibliografia

1. Tandler J. Zur Entwicklungsgeschichte des Menschlichen Duodenum in Frühen Embryonal Stadien. *Gegenbaurs Morphol Jahrb.* 1900;29:187-216.
2. Gupta T, Yang W, Iovannisci DM, Carmichael SL, Stevenson DK, Shaw GM, Lammer EJ. Considering the vascular hypothesis for the pathogenesis of small intestinal atresia: a case control study of genetic factors. *Am J Med Genet A.* 2013 Apr;161A(4):702-10.
3. Grosfeld JL, Ballantine TV, Shoemaker R. Operative management of intestinal atresia and stenosis based on pathologic findings. *J Pediatr Surg.* 1979 Jun;14(3):368-75.
4. Gahukamble DB, Khamage AS, Shaheen AQ. Duodenal atresia: its occurrence in siblings. *J Pediatr Surg.* 1994 Dec;29(12):1599-600.
5. Kimura K, Tsugawa C, Ogawa K, Matsumoto Y, Yamamoto T, Asada S. Diamond-shaped anastomosis for congenital duodenal obstruction. *Arch Surg.* 1977 Oct;112(10):1262-3.
6. Rothenberg SS. Laparoscopic duodenoduodenostomy for duodenal obstruction in infants and children. *J Pediatr Surg.* 2002 Jul;37(7):1088-9.
7. Molenaar JC, Tibboel D, van der Kamp AW, Meijers JH. Diagnosis of innervation-related motility disorders of the gut and basic aspects of enteric nervous system development. *Prog Pediatr Surg.* 1989;24:173-85.
8. Takahashi A, Tomomasa T, Suzuki N, Kuroiwa M, Ikeda H, Morikawa A, Matsuyama S, Tsuchida Y. The relationship between disturbed transit and dilated bowel, and manometric findings of dilated bowel in patients with duodenal atresia and stenosis. *J Pediatr Surg.* 1997 Aug;32(8):1157-60.
9. Razzaq A, Safdar CA, Ali S. Erythromycin establishes early oral feeding in neonates operated for congenital intestinal atresias. *Pediatr Surg Int.* 2009 Apr;25(4):361-4.
10. Wang X, Yuan C, Xiang L, Li X, Zhao Z, Jin X. The clinical significance of pathological studies of congenital intestinal atresia. *J Pediatr Surg.* 2013 Oct;48(10):2084-91.
11. Ekingen G, Ceran C, Guvenc BH, Tuzlaci A, Kahraman H. Early enteral feeding in newborn surgical patients. *Nutrition.* 2005 Feb;21(2):142-6.
12. Prasad GR, Subba Rao JV, Aziz A, Rashmi TM, Ahmed S. Early Enteral Nutrition in Neonates Following Abdominal Surgery. *J Neonatal Surg [Internet].* 2018Apr.8 [cited 2024Mar.24];7(2):21. Available from: <https://www.jneonatalurg.com/ojs/index.php/jns/article/view/384>
13. Peng Y, Xiao D, Xiao S, Yang L, Shi H, He Q, Xu H, Zhu X, Zhong W, Yu J. Corrigendum to: Early enteral feeding versus traditional feeding in neonatal congenital gastrointestinal malformation undergoing intestinal anastomosis: A Randomized Multicenter Controlled Trial of an Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Component [J Pediatr Surg 2021 Sep; 56 (9): 1479-1484]. *J Pediatr Surg.* 2023 Sep;58(9):1859. Epub 2021 Nov 5. Erratum for: *J Pediatr Surg.* 2021 Sep;56(9):1479-1484. PMID: 34749983.
14. Makkadafi M, Fauzi AR, Wandita S, Makhmudi A, Gunadi. Outcomes and survival of infants with congenital duodenal obstruction following Kimura procedure with post-anastomosis jejunostomy feeding tube. *BMC Gastroenterol.* 2021 Mar 4;21(1):100.
15. Varma S, Bartlett EL, Nam L, Shores DR. Use of Breast Milk and Other Feeding Practices Following Gastrointestinal Surgery in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019

## Ernia Diaframmatica Congenita

Irma Capolupo<sup>1</sup>, Guglielmo Salvatori<sup>1</sup>

1. Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” IRCCS, Roma.

L'ernia diaframmatica congenita (CDH) è una malformazione caratterizzata da una chiusura incompleta del diaframma. L'incidenza è di 1 caso ogni 2500-3500 nascite (1).

Attraverso il difetto diaframmatico, nel corso della vita fetale, gli organi addominali erniano nel torace, con conseguente ipoplasia polmonare. Si determina, inoltre, un alterato sviluppo cardiovascolare caratterizzato da iperplasia della parete vasale, estesa muscolarizzazione dei vasi di grandi e medie dimensioni, neomuscolarizzazione dei piccoli capillari e cambiamenti strutturali dei periciti (2). Tali variazioni strutturali, insieme all'aumentata produzione di alcuni fattori vasoattivi tra i quali appare particolarmente importante l'endotelina-1, determinano disfunzione vascolare polmonare con aumento delle resistenze vascolari arteriose ed ipertensione polmonare (2,3). Inoltre, negli ultimi anni, una particolare attenzione allo studio funzionale del cuore mediante ecocardiografia ha mostrato una ipoplasia delle sezioni cardiache sinistre e una disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, che complicano in modo importante il management dell'ipertensione polmonare nelle forme severe (4). Al momento della nascita tutte queste alterazioni non consentono una fisiologica transizione postpartum ed il neonato presenta insufficienza respiratoria e ipertensione polmonare con necessità di intubazione elettiva, ventilazione meccanica e terapie specifiche di supporto emodinamico (5).

Alcuni neonati, nonostante una terapia medica adeguata (supporto ventilatorio ed inotropo, vasodilatatori del circolo polmonare), non rispondono al trattamento e necessitano, per ottenere una adeguata ossigenazione, del sostegno della funzione cardio-polmonare mediante circolazione extracorporea (Extra Corporeal Membrane Oxygenation - ECMO) (5-6). Quando la funzione cardio-respiratoria si stabilizza viene effettuato l'intervento correttivo, che consiste nel riposizionamento dei visceri erniati in addome e nella chiusura del difetto diaframmatico tramite sutura o, nei difetti più grandi, posizionamento di un patch, per separare le cavità toracica da quella addominale (7).

Sebbene il miglioramento delle cure perinatali e dell'assistenza in terapia intensiva neonatale abbia portato ad un aumento della sopravvivenza, questa patologia è gravata ancora da un outcome incerto, con tassi significativi di mortalità che, in base alla severità della patologia, varia dal 25% al 30% (8), ma può arrivare al 50% per le forme severe che necessitano di trattamento ECMO (9).

Negli anni le linee guida si sono concentrate principalmente sulla gestione del supporto vitale nella fase acuta e nel peri operatorio, mentre l'approccio ottimale riguardante gli apporti nutrizionali rimane ancora meno studiato.

Gli studi di follow-up hanno dimostrato che le difficoltà di alimentazione, la malnutrizione e la scarsa crescita si aggiungono come problemi significativi a quelli cardio-respiratori e neuroevolutivi (10).

Il rischio in tal senso è più elevato nei casi di ernia diaframmatica severa, in cui il fegato sia erniato in torace, il neonato sia stato sottoposto ad ECMO, abbia posizionato un patch oppure in caso di ipertensione polmonare persistente (11).

Le problematiche nutrizionali e di crescita risultano inoltre più frequenti anche nei casi in cui il neonato sia nato pretermine o necessiti dell'apporto di ossigeno al momento della dimissione (12).

Studi recenti hanno indicato che il ritardo di crescita interessa quasi la metà dei bambini con CDH e che persiste fino a 12 mesi dopo la nascita (10,13). Inoltre, disturbi della crescita sono stati descritti in circa il 40% dei bambini sopravvissuti, anche nella prima infanzia (14).

Sono molteplici i fattori che contribuiscono a spiegare lo scarso accrescimento: tra i più importanti

l'aumento del lavoro respiratorio, la possibile presenza di chilotorace, complicanza che si presenta nel 4.5% dei casi, e il reflusso gastroesofageo, rilevato nelle varie casistiche nel 20-84% dei neonati con CDH (15,16).

In una percentuale che varia tra il 25% ed il 76%, lo scarso accrescimento si correla con alterazioni dello sviluppo neuroevolutivo, che possono manifestarsi nel tempo come disturbi del comportamento, difficoltà di comunicazione e scarso rendimento scolastico (17), persistendo fino all'età scolare. È inoltre descritto, con una prevalenza dal 30 al 50% dei casi, una riduzione della capacità uditiva (18,19). Gli apporti nutrizionali e la loro modalità di somministrazione variano nella fase pre e postoperatoria ed a seconda della gravità del quadro clinico.

Volendo schematizzare quanto in parte già detto:

### ***Periodo pre-operatorio:***

Fin da subito viene posizionato un sondino nasogastrico in aspirazione continua per la decompressione dello stomaco e dell'intestino (20).

Durante l'assistenza intensiva che caratterizza la fase di stabilizzazione cardiovascolare, la nutrizione enterale non è in genere indicata per il possibile peggioramento dell'insufficienza respiratoria. Le raccomandazioni europee raccomandano di iniziare la nutrizione parenterale nelle prime 24 ore di ricovero e la nutrizione enterale dopo la riparazione chirurgica (21,22).

Gli apporti giornalieri calorici generalmente consigliati sono 100-110/Kg, quelli proteici 3 g/Kg e quelli lipidici 3 g/Kg, preferendo per questi ultimi un prodotto con una fonte lipidica mista. Alcuni autori, in un lavoro retrospettivo hanno indicato, per ottenere una crescita nei neonati con CDH, un apporto proteico minimo  $\geq 2,3$  g/kg/giorno (13) e calorico  $\geq 120$  kcal/kg/giorno (17-23).

Il raggiungimento di tali apporti può però essere ostacolato dalla necessità clinica di restringere l'apporto idrico per problemi emodinamici, dalla presenza di iperglicemia o dall'instabilità cardiopolmonare (21).

Occorre anche sottolineare che altri studi hanno indicato che la maggior parte dei bambini affetti da CDH presenta uno stato di "ipermetabolismo" con un elevato dispendio energetico a riposo (misurato mediante calorimetria indiretta) ed è stato calcolato che, per ottenere un accrescimento ponderale adeguato, l'apporto calorico andrebbe aumentato del 30% (24).

### ***Periodo post-operatorio:***

Dopo l'intervento chirurgico le modalità nutrizionali dipendono dalle condizioni del bambino e dall'eventuale presenza di complicanze.

La nutrizione enterale, se iniziata a breve distanza dall'atto chirurgico, può contribuire a ridurre i giorni di nutrizione parenterale ed il tempo necessario per raggiungere l'alimentazione piena. Il suo incremento va associato ad una graduale e consensuale riduzione della nutrizione parenterale (25). Tale periodo di transizione è particolarmente delicato, in quanto espone i neonati al rischio di presentare deficit proteico e/o calorico e conseguente ritardo di crescita (26).

L'inizio dell'apporto alimentare coincide in genere con la presenza di un buono stato di ossigenazione e con una normale perfusione sistemica, che permettono lo svezzamento dal supporto respiratorio, dai farmaci vasoattivi e dalla sedazione. Fondamentali, inoltre, l'emissione di feci e la riduzione quantitativa del ristagno gastrico (21).

La modalità consigliata per iniziare è la minimal enteral feeding, con volumi di latte  $\leq$  a 20 ml/Kg/die, anche per i neonati sottoposti ad ECMO (21, 22).

L'alimento di prima scelta, per l'ottima tollerabilità ed i benefici associati con il suo apporto, è il latte

materno fresco o, se non disponibile, il latte umano donato (27). Per mantenere ed incrementare la produzione lattea tutte le madri, dai primi giorni di vita, dovrebbero ricevere un adeguato supporto (21). In seconda battuta possono essere proposte le formule lattee di partenza oppure le formule altamente idrolizzate o a composizione aminoacidica, queste ultime soprattutto quando si rendono necessarie per la gestione del reflusso gastroesofageo (21).

Riguardo la modalità di somministrazione del latte, nei bambini con CDH non esiste evidenza che dimostri che una modalità sia migliore rispetto ad un'altra (in bolo o in modalità enterale continua). L'enterale continua può essere scelta nei casi di scarsa tolleranza o per ridurre il rischio di inalazione, se è presente un reflusso gastroesofageo. In questi casi, se l'apporto intragastrico non viene tollerato, va considerata la somministrazione per via transpilorica. Le calorie per via enterale, necessarie ad ottenere un adeguato aumento ponderale (25-30 g/giorno), sono in genere superiori a quelle dei neonati della stessa età e sono pari a 120-140 kcal/kg/giorno (21).

Un ritardo nel raggiungimento degli apporti enterali consigliati può essere secondario ad una scarsa tolleranza alimentare, alla presenza di chilotorace o al reflusso gastroesofageo (20).

Nel caso in cui il neonato tolleri male l'aumento della quantità, per soddisfare le sue esigenze nutrizionali in un volume ridotto, può essere aggiunto al latte materno/umano un fortificante, oppure si può considerare una formula ad alto contenuto calorico (20).

Gli incrementi relativi all'apporto di latte devono essere graduali, secondo tolleranza, per prevenire la sovradistensione gastrica e ridurre il rischio di reflusso. Può essere ben tollerato un aumento di 20 ml/kg/giorno o anche quantitativi maggiori, soprattutto nei casi di alimentazione con sondino transpilorico o quando l'apporto intragastrico sia stato ben tollerato (20).

Appena possibile va proposto ed iniziato l'allattamento al seno (28).


La crescita va controllata con regolarità (peso, lunghezza e circonferenza cranica almeno settimanalmente), in modo da poter valutare l'adeguatezza nutrizionale e le eventuali modifiche da apportare (21). Non è necessario somministrare a tutti i neonati con CDH terapia con antiacidi (25), ma solo dopo valutazione dei benefici della terapia correlati ai rischi associati alla soppressione della secrezione acida (21).

Per analogia con quanto già dimostrato nei neonati con cardiopatia congenita o altamente pretermine, appare importante disporre di protocolli nutrizionali interni il cui utilizzo può associarsi a riduzione dei giorni di nutrizione parenterale, miglioramento della crescita e diminuzione delle complicanze (29).

Alcuni bambini non riescono ad alimentarsi con il biberon o al seno, spesso per lo sviluppo di un'avversione orale. Per raggiungere un adeguato apporto calorico/proteico, alcuni neonati (il 42% secondo alcuni autori) possono richiedere per lungo periodo un'alimentazione, esclusiva o supplementare, tramite sondino nasogastrico (30) e per alcuni (fino al 29% dei casi) può rendersi necessario confezionare una gastrostomia durante il ricovero o dopo la dimissione (31).

Il ritardo della capacità di alimentarsi per via orale è più frequente nelle forme severe, nei casi di difetto diaframmatico sia di ampie dimensioni oppure se la ventilazione meccanica si è protratta oltre 9 giorni (14), mentre i fattori di rischio associati alla necessità di ricorrere alla gastrostomia includono la presenza di anomalie cromosomiche, il fegato erniato in torace, il trattamento in ECMO o se il difetto diaframmatico è di ampie dimensioni (32).

**Tabella 1. Protocollo nutrizionale nel neonato con ernia diaframmatica congenita.**

Dopo 24-48 h dall'intervento chirurgico, dopo discussione multidisciplinare con i chirurghi:				
Step 1	<p>Iniziare l'alimentazione enterale con latte materno.</p> <p>Se non disponibile, è preferibile utilizzare il latte umano donato, in particolare in caso di prematurità o basso peso alla nascita.</p> <p>In alternativa, una formula di partenza</p>			
Step 2	<p><u>Alimentazione PER OS</u> se: del quadro cardiorespiratorio e segni a favore (neonato vigile, con suzione valida, che porta le mani verso la bocca)</p>	<p><u>Shift al GAVAGE via SNG</u> se:</p> <p>polipnea (&gt;80 atti/min), segni di distress, necessità di un supporto respiratorio maggiore, cambiamenti significativi di frequenza cardiaca e saturazione</p>	<p><u>Shift alla NUTRIZIONE ENTERALE via SNG in 1, 2 o 3 ore</u> se:</p> <p>necessità di un supporto respiratorio maggiore,</p> <p>vomiti, discomfort, ipoglicemie ripetute</p>	<p><u>Shift alla NUTRIZIONE ENTERALE via SON-DINO NASODIGIUNALE in 1, 2 o 3 ore</u> se:</p> <p>necessità di aumentare la terapia contro l'ipertensione polmonare,</p> <p>peggioramento della funzione ventricolare destra, malattia da reflusso gastroesofageo grave, sospetto di inalazioni</p>
Step 3	<p>Aumentare il pasto di 20-30 ml/kg/die fino al raggiungimento di 140-160 ml/kg/die</p> <p>Considerare la fortificazione del latte materno e del latte umano donato, soprattutto in caso di prematurità.</p> <p>Valutare la crescita settimanale.</p>			
	<p>DIGIUNO in caso di:</p> <p>sospetto di ostruzione intestinale, enterocolite necrotizzante o sepsi</p>		<p>Nel dubbio richiedere IMAGING:</p> <p>Radiografia torace-addome</p> <p>EcocolorDoppler addome con valutazione dei vasi mesenterici</p>	

## Capitolo 9 - Bibliografia

1. Tovar JA. Congenital Diaphragmatic Hernia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7(1):1.
2. Daphne S. Mous, Heleen M. Kool, Rene Wijnen, Dick Tibboel and Robbert J. Rottier Pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170104
3. Vikas S Gupta, Matthew T Harting. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension *Semin Perinatol.* 2020, Feb;44(1):151167.
4. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, et al. The left ventricle in congenital diaphragmatic hernia: implications for the management of pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2018; 197:17-22.
5. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Berndt Urlesberger, Lucas Wessel, Laurent Storme, Jan Deprest, Thomas Schaible, Arno van Heijst, Dick Tibboel; Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology.* 2016; 110(1):66-74.
6. Cairo SB, Arbuthnot M, Boomer LA, Dingeldein MW, Feliz A, Gadepalli S, Newton CR, Ricca R Jr, Vogel AM, Rothstein DH, American Pediatric Surgical Association, Surgical Critical Care Committee. Controversies in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) utilization and congenital diaphragmatic hernia (CDH) repair using a Delphi approach: from the American Pediatric Surgical Association Critical Care Committee (APSA-CCC). *Pediatr Surg Int.* 2018; 34(11):1163.
7. Brant-Zawadzki PB, Fenton SJ, Nichol PF, Matlak ME, Scaife ER The split abdominal wall muscle flap repair for large congenital diaphragmatic hernias on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 2007;42(6):1047
8. Gupta VS, Harting MT, Lally PA, et al. Mortality in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter registry study of over 5000 patients over 25 years. *Ann Surg.* 2021; 1;277(3):520-527
9. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry Report. International Summary. October, 2021
10. Muratore GS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2001;36: 1171-6
11. American Academy of Pediatrics Section on S, American Academy of Pediatrics Committee on F, Newborn, Lally KP, Engle W 2008 Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 121:627-632.
12. Cortes RA, Keller RL, Townsend T, Harrison MR, Farmer DL, Lee H, Piecuch RE, Leonard CH, Hetherington M, Bisgaard R, Nobuhara KK. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg.* 2005;Jan;40(1):36-45
13. Bairdain S, Khan FA, Fisher J et al. Nutritional outcomes in survivors of congenital diaphragmatic hernia (CDH) - Factors associated with growth at one year. *J. Pediatr. Surg.* 2015;50:74-7
14. Safavi A, Synnes AR, et al. Canadian Pediatric Surgery Network. Multi-institutional follow-up of patients with congenital diaphragmatic hernia reveals severe disability and variations in practice *J Pediatr Surg.* 2012 May;47(5):836-41.
15. Levy SM, Lally PA, Lally KP, Tsao K, Group CDHS. The impact of chylothorax on neonates with repaired congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2013;48:724-9
16. Arcos-Machancoses JV, Ruiz Hernández C, Martín de Carpi J, Pinillos Pisón S. A systematic review with meta-analysis of the prevalence of gastroesophageal reflux in congenital diaphragmatic hernia pediatric survivors. *Dis Esophagus.* 2018;31:1-12
17. Bathgate J.R., D. Rigassio Radler, R. Zelig, M. Lagoski, K. Murthy. Nutrition Interventions Associated With Favorable Growth in Infants With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Nutr Clin Pract.* 2021 Apr; 36(2):406-413
18. Danzer E, Hoffman C, D'Agostino JA, Gerdes M, Bernbaum J, Antiel RM, Rintoul NE, Herkert LM, Flake AW, Adzick NS, Hedrick HL. Neurodevelopmental outcomes at 5 years of age in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2017;52(3):437



19. Morini F, Capolupo I, Masi R, Ronchetti MP, Locatelli M, Corchia C, Bagolan P. Hearing impairment in congenital diaphragmatic hernia: the inaudible and noiseless foot of time. *J Pediatr Surg.* 2008 ;43, 380-384
20. Taylor Wild K, Holly L Hedrick et al. Update on Management and Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Intensive Care Med* 2023 Nov
21. Patrick Sloan, Sandy Johng, John M. Daniel, Christopher J. Rhee, Burhan Mahmood, Evangelia Gravari, Susan Marshall, Ann G. Downey, Katie Braski, Sharada H. Gowda, Caraciolo J. Fernandes, Vedanta Dariya, Beth E. Haberman, Ruth Seabrook, Abhishek Makkar, Brian W. Gray, Michael W. Cookson, Tasnim Najaf, Natalie Rintoul, Holly L. Hedrick, Robert DiGeronimo, Mark F. Weems, Anne Ades, Rachel Chapman, Theresa R. Grover and Sarah Keene. A clinical consensus guideline for nutrition in infants with congenital diaphragmatic hernia from birth through discharge *J of Perinatology*; 44,694-701 (2024)
22. Lee AE, Munoz E, Al Dabbous T, Harris E, O'Callaghan M, Raman L. Extracorporeal Life Support Organization Guidelines for the Provision and Assessment of Nutritional Support in the Neonatal and Pediatric ECMO Patient. *ASAIO J.* 2022;68:875-80.
23. Terui K, Tazuke Y, Nagata K, Ito M, Okuyama H, Hayakawa M, et al. Weight gain velocity and adequate amount of nutrition for infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 2021;37:205-12.
24. Haliburton B, Chiang M, Marcon M, Moraes JT, Chiu PP, Mouzaki M. Nutritional intake, energy expenditure, and growth of infants following congenital diaphragmatic hernia repair. *J. Pediatr. Gastr. Nutr.* 2016;62: 474-8
25. Montalva L, Carricaburu E, Sfeir R, Fouquet V, Khen-Dunlop N, Hameury F, et al. Anti-reflux surgery in children with congenital diaphragmatic hernia: A prospective cohort study on a controversial practice. *J Pediatr Surg.* 2022;57:826-33.
26. Goday PS, Kuhn EM, Mikhailov TA. Early parenteral nutrition in critically ill children not receiving early enteral nutrition is associated with significantly higher mortality. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2020;44(06):1096-1103
27. Meek JY, Noble L, Breastfeeding So. Policy statement: breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2022;150:e2022057988.
28. Guglielmo Salvatori, Silvia Foligno, Francesca Occasi, Veronica Pannone, Giovanni Benedetti Valentini, Immacolata Dall'Oglio, Pietro Bagolan, Andrea Dotta, Human milk and breastfeeding in surgical infants. *Breastfeed Med.* 2014.
29. Barr PA, Mally PV, Caprio MC. Standardized nutrition protocol for very low-birthweight infants resulted in less use of parenteral nutrition and associated complications, better growth, and lower rates of necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2019;43:540-9.
30. Haliburton B, Mouzaki M, Chiang M, Scaini V, Marcon M, Moraes TJ et al. Long-term nutritional morbidity for congenital diaphragmatic hernia survivors: Failure to thrive extends well into childhood and adolescence. *Pediatr Surg.* 2015 2015;50:734-8
31. Sharmistha RudraMDa, Obinna O. Adibe b, William F. Malcolm, P. Brian Smith. Michael Cotten, Rachel G. Greenberg, Gastrostomy tube placement in infants with congenital diaphragmatic hernia: Frequency, predictors, and growth outcomes *Early Human Development* 103 (2016) 97-100.
32. Pierog A, Aspelund G, Farkouh-Karoleski C, Wu M, Kriger J, Wynn J, et al. Predictors of low weight and tube feedings in children with congenital diaphragmatic hernia at 1 year of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:527-30.



## Chilotorace

Irma Capolupo<sup>1</sup>, Carla Ottaviano<sup>2</sup>, Nadia Liotto<sup>3</sup>, Andrea Conforti<sup>4</sup>, Guglielmo Salvatori<sup>1</sup>

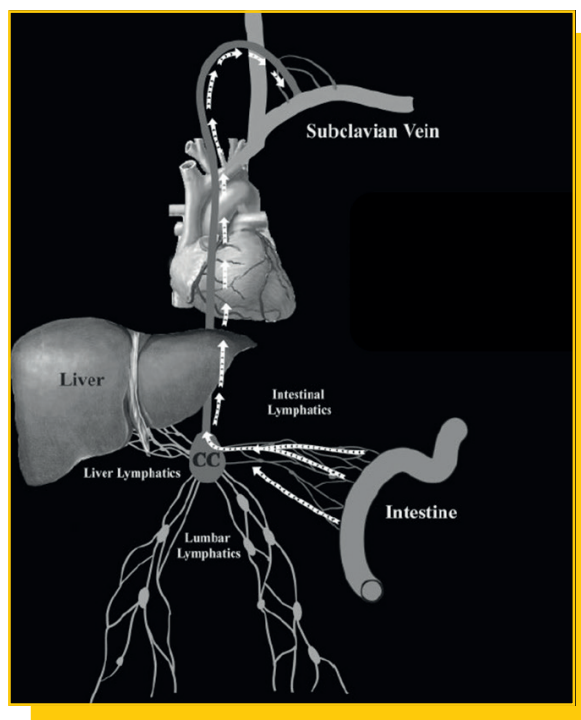
1. Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” IRCCS, Roma;
2. Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale “San Camillo-Forlanini”, Roma;
3. Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;
4. Chirurgia Neonatale, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” IRCCS, Roma.

## Introduzione

Il sistema linfatico è un componente chiave del sistema circolatorio ed è fondamentale per l’omeostasi dei liquidi. Circa il 90% dei fluidi che entrano nei tessuti dal letto capillare viene riassorbito dal sistema venoso ed il rimanente 10%, chiamato linfa, è assorbito dai dotti linfatici terminali che lo trasportano verso la circolazione venosa attraverso un sistema di canali valvolati e pulsatili (1).

La linfa proveniente dalle estremità inferiori, dal fegato e dall’intestino (definita anche liquido chilososo) converge, attraverso i vasi linfatici, nella cisterna del chilo, situata in addome a livello della seconda vertebra lombare. Da qui defluisce verso il dotto toracico che risale nella regione posteriore destra del mediastino, con l’aorta alla sua sinistra e la vena Azygos alla destra. L’anatomia è variabile, ma nella maggior parte dei casi è presente un singolo dotto toracico nel mediastino posteriore destro, che decorre tra aorta e azygos, vicino all’esofago ed al pericardio. Tra la 4<sup>a</sup> e la 6<sup>a</sup> vertebra toracica il dotto toracico passa alla sinistra della colonna vertebrale ed entra nel mediastino superiore tra l’arco aortico, l’arteria succlavia e il lato sinistro dell’esofago. Superato l’adito toracico, 3-5 cm sopra la clavicola si inarca e, passando davanti ad arteria succlavia, vertebrale e tronco tireocervicale, sbocca nella vena succlavia, in prossimità della giunzione con la giugulare sinistra (Figura 1) (2-3).

**Figura 1: Anatomia del sistema linfatico. (modificato da Eric Chen e Maxim Itkin, Seminars in Interventional Radiology, 2011)**



La linfa è un fluido alcalino, con una componente fluida ed una cellulare che, per l'80%, origina dall'intestino e dal fegato. Le cellule predominanti sono linfociti, mentre la parte fluida contiene proteine, inclusa l'albumina, anticorpi, fattori del complemento e della coagulazione, enzimi, ormoni peptidici, chilomicroni (globuli di grasso derivanti dall'emulsione degli acidi grassi a catena lunga), elettroliti, glucosio e bicarbonato. Il contenuto di proteine, glucosio ed elettroliti è simile a quello plasmatico. L'aspetto è lattescente ma, in assenza di lipidi assunti con l'alimentazione, è sieroso o lievemente torbido (4).

## Definizione e classificazione

Si definisce chilotorace la presenza di linfa in una o in entrambe le cavità pleuriche, a causa di una lesione o una ostruzione del dotto toracico o di una delle sue ramificazioni (5).

Nel neonato viene classificato in: congenito, traumatico e non traumatico.

1. Il **chilotorace congenito** (o fetale) è la forma più frequente di versamento toracico fetale. Ha un'incidenza di 1:15.000 gravidanze, con un rapporto M: F 2:1, può essere mono o bilaterale, ma nella maggior parte dei casi è destro o bilaterale, considerato il decorso del dotto toracico per lo più nel mediastino destro. L'effetto massa nello spazio pleurico può pregiudicare la crescita del polmone fetale fino a indurre ipoplasia polmonare e compromettere il circolo determinando insufficienza cardiaca, idrope fetale e morte intrauterina. Può essere causato da anomalie dei linfatici o da difetti toraco-polmonari, associarsi ad altre malformazioni e far parte di una sindrome genetica (es. Noonan, Turner, Down, Ehlers-Danlos, Costello). Nella maggior parte dei casi la diagnosi è prenatale, ma a volte si manifesta solo dopo l'inizio dell'alimentazione enterale. Può essere associato ad ascite, versamento pericardico o ad imbibizione sottocutanea, configurando il quadro di "anomalia linfatica generalizzata" o "displasia linfatica congenita".
2. Il **chilotorace traumatico** è una complicanza iatrogena secondaria ad interventi chirurgici (più spesso cardiocirurgici, o per altre malformazioni congenite quali atresia esofagea, ernia diaframmatica o malformazioni polmonari), che provochino lesioni del dotto toracico o di vie linfatiche minori. Solitamente si manifesta alla ripresa dell'alimentazione enterale.
3. Il **chilotorace non traumatico** è secondario all'ostruzione del drenaggio linfatico causato da linfangiomatosi, un tumore mediastinico o una trombosi venosa. In particolare, la trombosi venosa centrale può essere una complicanza della chirurgia correttiva delle cardiopatie congenite, tanto che in alcuni centri, dopo l'intervento, viene effettuato di routine uno screening della trombosi dei grandi vasi venosi (5).

## Quadro clinico

La sintomatologia clinica è variabile e dipende dall'entità del versamento che condiziona la dinamica respiratoria e cardiocircolatoria. Nelle forme moderato-severe spesso si rendono necessarie la ventilazione meccanica, il drenaggio in urgenza e la correzione dell'ipovolemia e dell'ipotensione. In caso di perdite linfatiche prolungate sono possibili squilibri metabolico/nutrizionali (ipoprotidemia, diselettrolitemia, acidosi metabolica), immunitari (deficit di linfociti T CD4+, ipogammaglobulinemia) e alterazione della coagulazione (perdita di fibrinogeno, protrombina e antitrombina III).

La mortalità nei pazienti con chilotorace è compresa tra il 10 ed il 50% e fattori prognostici negativi sono la diagnosi di idrope fetale, l'ipoplasia polmonare, la bilateralità del versamento, gli eventuali difetti congeniti associati e la nascita pretermine. Le principali cause di mortalità in epoca neonatale sono l'insufficienza respiratoria, la sepsi e l'insufficienza renale (7,8).

## **Diagnosi**

La diagnosi viene confermata dall'analisi del liquido pleurico che mostri una percentuale di linfociti >70-80% e, se il paziente è alimentato per via enterale, una concentrazione di trigliceridi >110 mg/dl (1.1 mmol/L) o maggiore di quella plasmatica. Alcuni autori prevedono anche una conta cellulare con più di 1000 GB/mcL (3,5,9).

## **Terapia**

La terapia del chilotorace dipende dall'entità del versamento e, in particolare, dalla necessità o meno del drenaggio toracico. Il trattamento mira a ridurre la sintomatologia legata alla presenza intrapleurica del chilo ed a dare modo ai vasi linfatici di ripararsi o svilupparsi. Data l'eterogeneità della presentazione clinica, le numerose eziologie, la rarità, la difficoltà nell'utilizzo di tecniche radiodiagnostiche avanzate in epoca neonatale, in letteratura vengono proposti differenti protocolli diagnostico terapeutici.

Nel caso in cui il chilotorace sia sintomatico (il versamento all'eco polmonare ha generalmente uno spessore  $\geq 10$ mm misurato al seno costo-frenico posteriore), il primo step prevede di alleviare il distress respiratorio dovuto alla compressione polmonare. In urgenza (ad esempio in sala parto) può rendersi necessaria una toracentesi evacuativa in estemporanea, ma va considerato il posizionamento di un drenaggio toracico data la frequente persistenza del versamento. La ventilazione meccanica invasiva è spesso necessaria nelle forme moderato-severe, ma non ci sono dati conclusivi riguardo alla superiorità della ventilazione meccanica convenzionale rispetto a quella ad alta frequenza oscillatoria (5).

Oltre ad intervenire sull'effetto massa del versamento pleurico, è necessario, contestualmente, attuare strategie di contenimento della produzione della linfa attraverso terapie nutrizionali e farmacologiche, cercando di minimizzare il rischio di malnutrizione, ipoprotidemia, squilibri elettrolitici, acidosi metabolica, deplezione linfocitaria, ipogammaglobulinemia e infezione (3).

## **Terapia nutrizionale: digiuno e lattii speciali**

Lo scopo della terapia nutrizionale è di mettere a riposo l'intestino per ridurre il flusso linfatico intestinale attraverso un periodo di digiuno, con il sostegno della nutrizione parenterale comprendente la componente lipidica. Nei casi in cui si è reso necessario posizionare un drenaggio, a riduzione del liquido pleurico drenato (< 10 ml/kg/die), dopo 5-7 giorni di digiuno (9), si inizia un'alimentazione enterale povera di grassi a catena lunga (LCT), con latte umano (materno o donato) scremato o con particolari formule latte con scarso o assente contenuto di LCT ed elevato apporto di grassi a catena media (MCT), assorbiti direttamente nel circolo portale. Esistono in commercio, ad esempio, formule che consentono di somministrare quote di MCT superiori all'80% della quota di grassi.

In caso di non risposta alla terapia nutrizionale con aumento del liquido drenato (> a 10 ml/kg/die) si ricorre nuovamente alla nutrizione parenterale totale esclusiva per altri 5-7 giorni (9).

In caso di versamenti persistenti e superiori a 10-20 ml/kg/die, si può associare al drenaggio pleurico una terapia farmacologica con l'octreotide, analogo sintetico della somatostatina, che riduce il flusso ematico splanchnico, il flusso linfatico nel dotto toracico e l'assorbimento di grassi. La dose iniziale utilizzata generalmente è di 1 mcg/kg/h per via endovenosa, aumentabile di 1-2 mcg/kg/h ogni 24 ore fino a un massimo di 10 mcg/kg/h. La durata massima del trattamento alla dose efficace è di 10-14 giorni (3). Le dosi possono essere poi ridotte gradualmente in 2-7 giorni in base alla risposta clinica (riduzione del liquido drenato) (10). Se si ottiene risposta, si può gradualmente introdurre l'alimentazione con formule speciali o latte umano scremato, e rimuovere il drenaggio se il liquido drenato si mantiene sotto i 2 ml/Kg/die. Tra gli effetti indesiderati dell'octreotide sono descritti in letteratura vomito, diarrea, distensione addominale, steatorrea, iperglicemia, enterocolite necrotizzante (10). La dieta

descritta dovrebbe essere continuata per 3-6 settimane dopo la rimozione del drenaggio e seguita da reintroduzione graduale, sotto monitoraggio ecografico, del latte materno intero o, in assenza di esso, di una formula standard. Se non si ottiene risposta all'octreotide si scala il farmaco fino a sospensione e si considera il trasferimento presso centro di riferimento specializzato per ulteriori trattamenti farmacologici, indagini radiologiche avanzate ed eventuale trattamento invasivo.

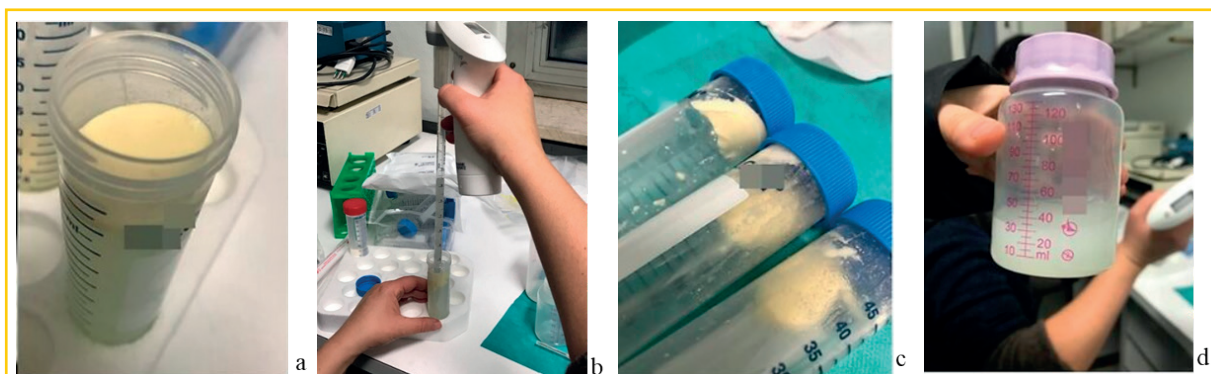
In caso di versamento moderato severo o prolungato va considerata la somministrazione di albumina, anche se la sua efficacia nel ripristinare le perdite è controversa. Alcuni autori ne suggeriscono l'uso qualora l'ipoalbuminemia sia causa di accumulo di liquidi nel terzo spazio (versamenti sierosi o edemi degli arti inferiori), con l'obiettivo di ripristinare un'albuminemia  $>2.5$  g/dl, ma l'effetto spesso è transitorio e la somministrazione non priva di possibili effetti collaterali (ipertensione, tachicardia, febbre, rash, vomito) (3).

In corso di episodi infettivi gravi, dovrebbe essere considerata la somministrazione endovenosa di immunoglobuline (immunoglobuline umane normali al dosaggio di 400 mg/kg) al fine di garantire il livello di IgG minimo per l'età. Bisogna però considerare che le immunoglobuline trasfuse vengono rapidamente perse nel liquido drenato, rendendo difficile il mantenimento di un livello serico adeguato. Per tale motivo, in assenza di un'infezione in atto, andrebbero evitate infusioni ripetute, in quanto rischiano di determinare sovraccarico di liquidi (3).

Nei casi di versamento di minore entità, pauci/asintomatici (lo spessore all'eco polmonare in questi casi risulta  $< 10$  mm al seno costo frenico posteriore), si può optare per la sola terapia nutrizionale, somministrando un latte a basso apporto di LCT dopo digiuno per 5-7 giorni e controllando il versamento ogni 24-48 ore in fase acuta e poi settimanalmente, a meno di peggioramento clinico. In caso di miglioramento si può considerare il graduale inserimento di un latte contenente grassi LCT dopo 2-3 settimane dalla risoluzione del versamento (9).

### **Rimozione dei lipidi dal latte materno**

Il latte umano scremato viene ottenuto attraverso una procedura che permette la separazione della quota lipidica dalle rimanenti componenti del latte. Tale separazione si ottiene tramite centrifugazione a freddo (ad esempio 2100/3000 xg per 15 minuti a 4°C) e successiva rimozione del soprnatante che permette la rimozione dell'85% dei trigliceridi. Poiché la manipolazione del latte potrebbe incrementare il rischio di contaminazione del latte stesso, è consigliabile prevedere un ciclo di pastorizzazione a seguire (11-12).



**Figura 2. Procedura di scrematura del latte. a) Campione di latte centrifugato a freddo dove è possibile vedere lo strato soprnatante di grasso solido in superficie. b) Separazione del soprnatante tramite pipettatrice meccanica con ottenimento di componente grassa (c) separata dalla componente liquida scremata (d).**

In seguito alla procedura di scrematura è possibile supplementare il latte scremato con MCT al fine di incrementarne l'apporto calorico. Il beneficio, oltre a quelli già noti, legato all'utilizzo del latte materno scremato o, in sua assenza, del latte donato rispetto all'uso di formule specifiche, riguarda anche la presenza della somatostatina, normalmente presente nel latte materno. Questo trattamento non modifica la concentrazione delle proteine anche se l'eventuale pastorizzazione potrebbe decurtarne una quota (13). Per tale ragione può essere presa in considerazione la fortificazione con fortificanti monomerici.

Nei casi in cui la somministrazione del latte a scarso o nullo contenuto lipidico dovesse prolungarsi, per prevenire la carenza di acidi grassi essenziali (non presenti nelle formule con MCT e scarsamente rappresentati nel latte umano modificato) e di vitamine liposolubili, viene consigliata l'infusione settimanale di soluzioni contenenti lipidi e vitamine liposolubili. Le soluzioni lipidiche, al 20%, vanno somministrate endovena ad una dose di 3 g/kg/die (15 ml/kg/die) una volta a settimana, oppure 1 g/kg/die (5 ml/kg/die) tre volte alla settimana (velocità max 0.13-0.17 g/kg/h). Le vitamine liposolubili possono essere aggiunte alle soluzioni lipidiche. Se somministrate una volta alla settimana, le dosi vitaminiche sono da 5 a 7 volte la dose raccomandata giornaliera (5).

### ***Imaging e trattamento mini-invasivo***

L'identificazione della causa del chilotorace può essere effettuata attraverso studi di imaging. A tutt'oggi, l'indagine principe, la linfoangiografia-RMN a contrasto dinamico (3), è appannaggio di pochi centri specializzati. La procedura prevede l'impiego di ecografia, radiografia, e RMN in anestesia generale. Dopo aver incannulato l'ilo dei linfonodi inguinali bilateralmente sotto guida ecografica e confermata la corretta posizione dell'ago in fluoroscopia, il paziente viene trasferito in sala RMN dove si studia il sistema linfatico con sequenze T2 pesate. A seconda della diagnosi il trattamento può consistere in interventi mini invasivi, eseguibili durante la stessa seduta quali l'embolizzazione. La linfoangiografia-RMN è una metodica molto accurata ma molto complessa nella sua esecuzione, fornisce una valutazione anatomica e funzionale dettagliata del sistema linfatico centrale prima e dopo il trattamento. L'esiguo numero di casi, la complessità di esecuzione, insieme alla necessità dell'anestesia generale, ne rendono l'utilizzo limitato a pochi centri con tecnologie ed expertise adeguati, in particolare nel neonato e nel piccolo lattante.

### ***Trattamento invasivo***

I trattamenti proposti sia in utero che dopo la nascita sono diversi.

In utero la puntura del versamento può aiutare la transizione feto-neonatale o, in caso di recidiva o di versamento che comprometta lo sviluppo polmonare, può rendersi necessario il posizionamento di un drenaggio toraco-amniotico. Le opzioni chirurgiche nella fase postnatale, nel caso di mancata risoluzione del versamento chilooso, sono la pleurodesi con iodo-povidone attraverso il drenaggio toracico (14) oppure la legatura del dotto toracico in toracosopia.

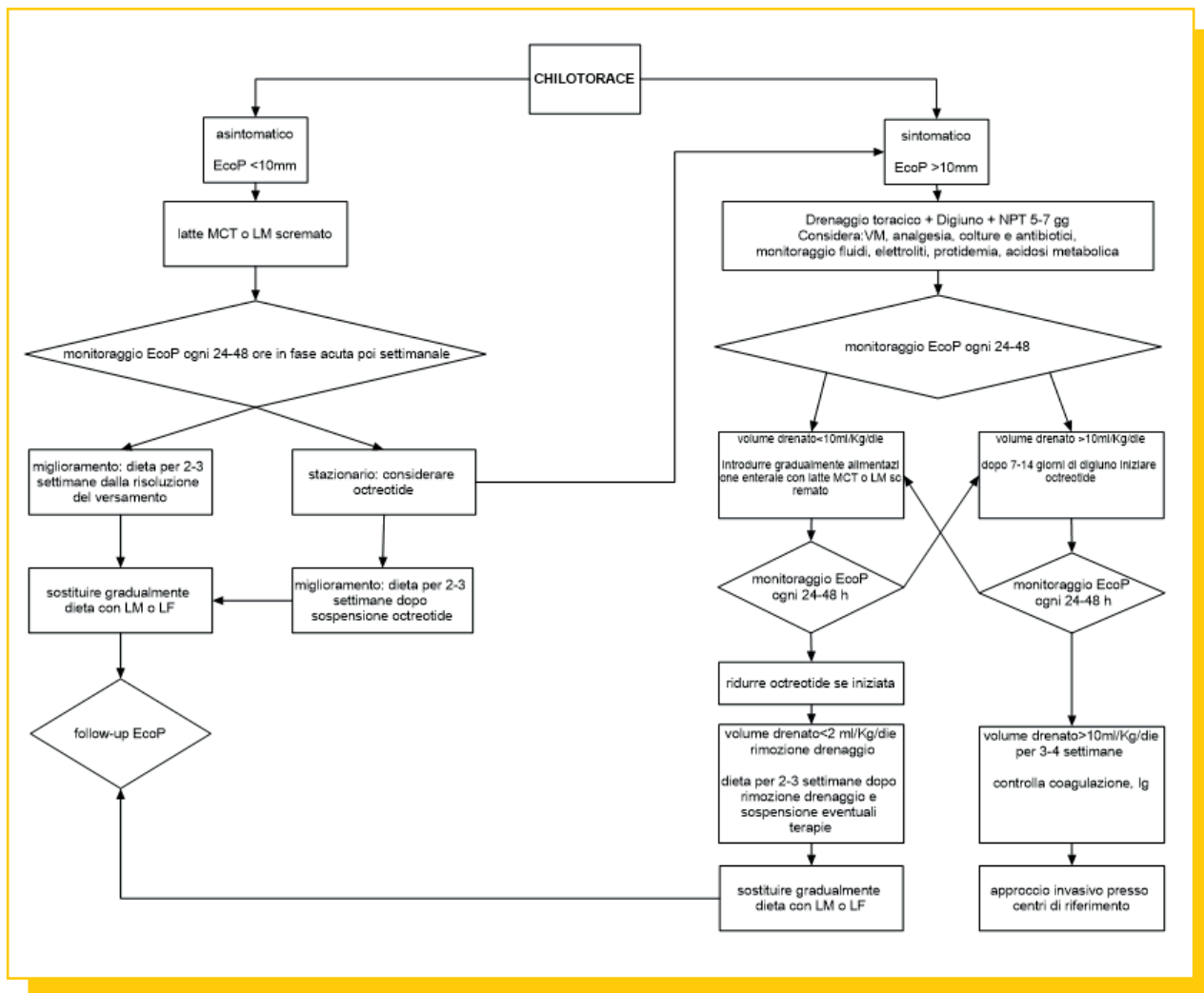


Figura 3. Proposta di algoritmo terapeutico.



## Capitolo 10 - Bibliografia

1. Pinto E, Dori Y, Smith C, DeWitt A, Williams C, Griffis H, Escobar F, Biko DM, Krishnamurthy G, Rome J, Glatz AC, Liu M, Ravishankar C, Zhang H, Taha D. Neonatal lymphatic flow disorders: impact of lymphatic imaging and interventions on outcomes. *J Perinatol*. 2021 Mar;41(3):494-501. doi: 10.1038/s41372-020-00771-3. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32879418.
2. Chen E, Itkin M. Thoracic duct embolization for chylous leaks. *Semin Intervent Radiol*. 2011 Mar;28(1):63-74. doi: 10.1055/s-0031-1273941. PMID: 22379277; PMCID: PMC3140251.
3. Nakano TA, Dori Y, Gumer L, Liptzin DR, Hill LRS, Kulungowski AM. How we approach pediatric congenital chylous effusions and ascites. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Aug;69 Suppl 3:e29246. doi: 10.1002/pbc.29246. PMID: 36070215.
4. Tutor JD. Chylothorax in infants and children. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):722-33. doi: 10.1542/peds.2013-2072. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24685960.
5. Rocha G, Arnet V, Soares P, Gomes AC, Costa S, Guerra P, Casanova J, Azevedo I. Chylothorax in the neonate-A stepwise approach algorithm. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Oct;56(10):3093-3105. doi: 10.1002/ppul.25601. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34324269.
6. Attar MA, Donn SM. Congenital chylothorax. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Aug;22(4):234-239. doi: 10.1016/j.siny.2017.03.005. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28351595
7. Resch B, Sever Yildiz G, Reiterer F. Congenital Chylothorax of the Newborn: A Systematic Analysis of Published Cases between 1990 and 2018. *Respiration*. 2022;101(1):84-96. doi: 10.1159/000518217. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34515211; PMCID: PMC8820433.
8. Bialkowski A, Poets CF, Franz AR; Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group. Congenital chylothorax: a prospective nationwide epidemiological study in Germany. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Mar;100(2):F169-72. doi: 10.1136/archdischild-2014-307274. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25480460.
9. Sloan P, Johng S, Daniel JM, Rhee CJ, Mahmood B, Gravari E, Marshall S, Downey AG, Braski K, Gowda SH, Fernandes CJ, Dariya V, Haberman BE, Seabrook R, Makkar A, Gray BW, Cookson MW, Najaf T, Rintoul N, Hedrick HL, DiGeronimo R, Weems MF, Ades A, Chapman R, Grover TR, Keene S. A clinical consensus guideline for nutrition in infants with congenital diaphragmatic hernia from birth through discharge. *J Perinatol*. 2024 May;44(5):694-701. doi: 10.1038/s41372-024-01965-9. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38627594.
10. Bellini C, Cabano R, De Angelis LC, Bellini T, Calevo MG, Gandullia P, Ramenghi LA. Octreotide for congenital and acquired chylothorax in newborns: A systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2018 Aug;54(8):840-847. doi: 10.1111/jpc.13889. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29602276.
11. Sahoo T, Mangla MK, Sethi A, Thukral A. Successful treatment of congenital chylothorax with skimmed milk and long course octreotide. *BMJ Case Rep*. 2018 Dec 3;11(1):bcr2018226347. doi: 10.1136/bcr-2018-226347. PMID: 30567162; PMCID: PMC6301530
12. D'Alessandro A, Pastore A, Amadio P, D'Agostini M, Terreri S, Carsetti R, Argentieri M, Bernaschi P, Onetti Muda A, Porzio O, Dotta A, Salvatori G. Influence of Defatting and Pasteurization on Nutrients and Oxidative Stress Markers in Human Milk. *J Hum Lact*. 2023 May;39(2):278-287. doi: 10.1177/08903344231156894. Epub 2023 Mar 21
13. Piemontese P, Mallardi D, Liotto N, Tabasso C, Menis C, Perrone M, Roggero P, Mosca F. Macronutrient content of pooled donor human milk before and after Holder pasteurization. *BMC Pediatr*. 2019 Feb 12;19(1):58. doi: 10.1186/s12887-019-1427-5. PMID: 30755170; PMCID: PMC6373112.
14. Scottoni F, Fusaro F, Conforti A, Morini F, Bagolan P. Pleurodesis with povidone-iodine for refractory chylothorax in newborns: Personal experience and literature review. *J Pediatr Surg*. 2015 Oct;50(10):1722-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.069. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25969129.
- 15.





## **Difetti della parete addominale**

Maria Grazia Scuderi<sup>1</sup>, Pasqua Betta<sup>2</sup>

1. Chirurgia Pediatrica, AOU Policlinico G. Rodolico San Marco, Università degli Studi di Catania;
2. Terapia Intensiva Neonatale, AOU Policlinico G. Rodolico San Marco, Università degli Studi di Catania

Nel vasto panorama delle anomalie congenite, i difetti della parete addominale occupano un ruolo di rilievo, suscitando un interesse clinico e scientifico costante.

Tra questi difetti, l'onfalocele e la gastroschisi rappresentano due condizioni patologiche caratterizzate da un'anomalia nella formazione e nello sviluppo della parete addominale durante lo stadio embrionale. Sebbene condividano alcune somiglianze nella embriopatogenesi, le due patologie si distinguono per aspetti fisiopatologici, manifestazioni cliniche ed associazioni ad anomalie cromosomiche, richiedendo un approccio differenziato sia nella diagnosi precoce che nel trattamento chirurgico (1,2).

La gestione nutrizionale dei neonati con difetti della parete addominale è un elemento cruciale per lo sviluppo e recupero dell'intestino, varia in base alla patologia, al difetto di parete e ovviamente alle condizioni cliniche individuali del neonato. Poiché questi difetti possono influenzare la capacità del neonato di nutrirsi adeguatamente, è essenziale adottare un piano nutrizionale specifico per soddisfare le loro esigenze.

I difetti della parete addominale sono nella maggior parte dei casi trattati chirurgicamente alla nascita. Nella fase post-operatoria rappresenta un momento delicato nel quale è necessaria un'anestesia adeguata a bloccare la fase catabolica endogena, i fenomeni di lipolisi, di glicogenolisi e di gluconeogenesi che sono responsabili dell'aumento della glicemia, dei lattati e dei corpi chetonici. Inoltre, l'analgesia prolungata per almeno 48 ore sarà fondamentale per minimizzare gli effetti endocrino-metabolici del dolore.

La nutrizione Parenterale Totale (NPT) è un supporto fondamentale nel fornire le adeguate calorie per la crescita e lo sviluppo ma al tempo stesso se prolungata può essere la causa di colestasi o insufficienza epatica con aumento significativo della morbilità e mortalità (1,3).

### **ONFALOCELE**

Onfalocele è un'anomalia caratterizzata da un'alterata chiusura delle quattro pliche di origine mesodermica che avviene generalmente alla 3°-4° SA, la prognosi è spesso peggiore della gastroschisi a causa dell'associazione con altre anomalie malformative, in particolare cardiopatie congenite (tetralogia di Fallot, difetti del setto interatriale), difetti cranio-facciali, anomalie cromosomiche (trisomia 13, 18, 21).

Inoltre, l'onfalocele può essere espressione di diverse sindromi, tra cui la sindrome di Beckwith-Wiedemann, la sindrome CHARGE, la pentalogia di Cantrell (4).

La gestione nutrizionale nei neonati con onfalocele è un aspetto critico del trattamento e può variare in base alle dimensioni dell'onfalocele e alle condizioni cliniche.

I neonati con onfalocele possono presentare complicanze digestive, come reflusso gastroesofageo nella maggior parte dei casi, malrotazione intestinale, occlusione intestinale da atresia o da briglia o problemi di motilità.

L'alimentazione, quindi, deve essere personalizzata per le esigenze specifiche del neonato, tenendo conto del tipo e della gravità dell'onfalocele, della presenza di altre anomalie congenite e della capacità di alimentazione del bambino.

Possiamo distinguere due periodi:

- Pre-operatorio: si effettua generalmente una nutrizione parenterale totale (NPT) nell'attesa di una funzione intestinale valida, in quel caso è possibile proseguire con nutrizione enterale controllata fino alla correzione chirurgica o ad oltranza nei casi di trattamento conservativo dell'onfalocele. Monitorando costantemente la crescita ed il peso del neonato.
- Post-operatorio: I piccoli onfaloceli o le forme complesse vengono trattate chirurgicamente. La NPT è consigliata fino alla ripresa della funzione intestinale o a seconda delle condizioni dell'intestino e della capacità del neonato di tollerare l'alimentazione orale il cui inizio dovrà essere graduale.

È essenziale monitorare attentamente la tolleranza alimentare del neonato e apportare eventuali modifiche nella gestione nutrizionale in base alla sua risposta (5,6,7).

## GASTROSCHISI

La gastroschisi è caratterizzata da un'anomalia di chiusura della parete addominale con protrusione dei visceri e fluttuazione di essi nel liquido amniotico per tutta la durata della vita intrauterina (1,2).

Questa esposizione precoce e prolungata può portare a una serie di anomalie intestinali, tra cui la malrotazione intestinale (alla quale possono associarsi complicazioni come volvolo, ostruzione o ischemia intestinale) l'atresia intestinale e la sindrome da intestino corto (forme complesse).

La gestione della gastroschisi e delle anomalie intestinali associate richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga neonatologi, chirurghi pediatrici, specialisti in terapia intensiva neonatale e nutrizionisti.

Tra le complicanze più rilevanti si annoverano le anomalie dell'assorbimento intestinale, che possono derivare da diverse cause, inclusa l'alterazione della normale anatomia e la compromissione della funzione intestinale. La protrusione precoce e prolungata dei visceri può compromettere lo sviluppo e la maturazione dell'intestino, portando a una ridotta capacità di assorbire nutrienti e fluidi essenziali per la crescita e lo sviluppo del neonato e altresì può influenzare significativamente la motilità intestinale perché il danno ischemico tissutale induce un'alterazione della funzione muscolare e nervosa intestinale con riduzione della sua capacità di contrarsi efficacemente; al danno possono associarsi anomalie neurologiche che influenzano la regolazione della motilità intestinale, come la disfunzione del sistema nervoso enterico (5) ed infine, il trattamento chirurgico, può influenzare la motilità intestinale a breve e lungo termine.

La gestione della motilità intestinale nei neonati affetti da gastroschisi può richiedere un'attenzione particolare durante la fase postoperatoria con l'ottimizzazione della nutrizione enterale e la valutazione periodica della funzione intestinale.

Inoltre nella gestione di questi pazienti vanno considerate le differenze tra le forme di gastroschisi semplici, ovvero facilmente riducibili in addome con chiusura primaria in assenza di anomalie associate e le gastroschisi complesse ove sono presenti anomalie malformative intestinali, perforazioni, severe peritoniti che impediscono la chiusura primaria addominale con realizzazione di silos protesici nell'attesa che i visceri recuperino il domicilio in addome o di stomie derivate temporanee (8).

La nutrizione dei neonati affetti da gastroschisi richiede un periodo variabile di NPT con inizio a circa 24 ore dalla chiusura primaria della parete addominale fino alla ripresa della funzione intestinale intesa come passaggio di feci normali ed assenza di ristagno gastrico.

- forme semplici di gastroschisi: la durata della NPT e della nutrizione enterale è in genere breve, ma può protrarsi a causa di complicanze infettive (late-onset sepsis, LOS). La letteratura suggerisce un

inizio precoce della nutrizione enterale a circa 7 giorni di vita e una riduzione della durata della NPT al fine di ridurre il rischio infettivo e i giorni di degenza. La durata media della NPT dovrebbe essere di circa 3 settimane o meno con dimissioni tra la 4<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> settimana. In questo gruppo di neonati la sopravvivenza si avvicina al 100%

- forme complesse di gastroschisi: Le forme complesse hanno una dipendenza maggiore dalla NPT, un rischio più alto di sepsi, o di colestasi epatica associata alla NPT. In questi neonati è necessario mettere in atto strategie utili a ridurre queste vulnerabilità, come l'utilizzo di NPT ciclica (9,10,11).

### **Punti di forza**

- Protocollo standardizzato
- Inizio NPT entro 24 di vita
- Introduzione precoce della nutrizione enterale <7-12 giorni e raggiungimento della tolleranza a 23 giorni
- Aumento graduale dell'alimentazione enterale in base al peso alla motilità intestinale, alla lunghezza dell'intestino tenue
- Latte materno o latte materno di banca se è a disposizione

Il Gastroschisis Prognostic score (GPS) sviluppato e convalidato dal Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet) nel 2012 viene calcolato entro poche ore dalla nascita sulla base dell'ispezione visiva dell'intestino erniato in base alla presenza di lesioni intestinali da occlusione o atresia, perforazione e necrosi.

Il GPS sembra essere uno strumento utile per valutare la gravità delle lesioni intestinali e pianificare la gestione nutrizionale in base al rischio. Identificare precocemente i neonati con un rischio più alto può contribuire a implementare strategie preventive e terapeutiche mirate, come l'uso di emulsioni lipidiche epatoprotettive, ciclizzazione della nutrizione parenterale totale (NPT) quando si arriva al full enteral feeding (12,13).

### **Alimentazione enterale**

I benefici del latte materno per il tratto gastrointestinale dei neonati sono ben noti, soprattutto nei neonati prematuri. Questi includono la protezione contro l'enterocolite necrotizzante (NEC), la prevenzione della sepsi e la riduzione dello stress ossidativo (14).

Il latte materno favorisce la maturazione dell'intestino immaturo, una progressione più rapida con riduzione del ristagno gastrico ed un passaggio precoce ad un'alimentazione completamente enterale. L'alimentazione esclusiva con latte materno è la scelta migliore nei neonati affetti da gastroschisi o onfalocele nei quali può associarsi un'imaturità dei gangli intestinali con dismotilità, questo grazie alla presenza di fattori bioattivi e immunomodulanti come (EGF) Epidermal Growth Factor).

In assenza di latte materno, è indicato l'utilizzo del latte umano donato di Banca.

Formule idrolizzate con trigliceridi a media catena devono essere utilizzate in caso di grave allergia alle proteine del latte.

È interessante notare come il passaggio ritardato all'alimentazione enterale diventi un fattore negativo nella durata della degenza. Tuttavia, il passaggio alla nutrizione enterale deve essere lento e controllato poiché aumenti repentini nella velocità e nella quantità da somministrare sono il più delle volte mal tollerati. Già nel 2009 Walter-Nicolet et al. dimostrarono che un'alimentazione enterale minima precoce (piccoli volumi somministrati alla stessa frequenza per almeno cinque giorni) poteva favorire la crescita della mucosa intestinale, migliorare la maturazione della funzione muscolare intestinale,

aumentare il rilascio di ormoni e peptidi locali e arricchire la flora intestinale.

Pertanto, l'associazione alla NPT di una quota minima nutrizione enterale precoce, somministrata anche in presenza di ristagno gastrico, che non deve essere considerato una controindicazione, può contribuire a ridurre le complicanze della nutrizione parenterale, favorendo lo sviluppo intestinale accelerando la tolleranza alla nutrizione enterale totale (15).

I pazienti con gastroschisi sottoposti a chiusura chirurgica primaria, hanno maggiori probabilità di ricevere una dieta enterale più precoce, poiché non richiedono la seconda procedura chirurgica, tipica della correzione a stadi.

In conclusione, la gestione nutrizionale attualmente più consigliata nei pazienti nati con difetti della parete addominale è il supporto parenterale totale con introduzione precoce ( $\leq 12$  giorni) ma lenta ( $> 23$  giorni) della nutrizione enterale al fine di migliorare la prognosi e ridurre rischi infettivi e la degenza ospedaliera (16).

## SEGNI CLINICI DI INTOLLERANZA ALIMENTARE

- Addome globoso poco trattabile
- Ristagno gastrico o biliare  $> 4$  volte rispetto al latte somministrato
- Vomito
- Squilibri elettrolitici o acidosi metabolica
- Instabilità cardiorespiratoria

## Capitolo 11 - Bibliografia

1. Wen CC, Kuo TC, Lee HC, Yeung CY, Chan WT, Jiang CB, Sheu JC, Wang NL, Hsu CH, Weng SC, Tseng YJ. Coexisting gastrointestinal and hepatobiliary tract anomalies in omphalocele and gastroschisis: A twenty-year experience in a single tertiary medical center. *Pediatr Neonatol.* 2022 Sep;63(5):468-473. Epub 2022 May 18.
2. Vishwanath Bhat, Matthew Moront and Vineet Bhandari. *Gastroschisis: A State-of-the-Art Review Children* 2020, 7, 302.
3. Nayrouz MM, Amin SB Cumulative amount of intravenous lipid intake and parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates with gastrointestinal surgical disorders. *Am J Perinatol.* 2014 May;31(5):419-24. Epub 2013 Sep 2.
4. Watanabe S, Suzuki T, Hara F, Yasui T, Uga N, Naoe A. Omphalocele and Gastroschisis in Newborns: Over 16 Years of Experience from a Single Clinic. *J Neonatal Surg.* 2017 Apr 15;6(2):27. Collection 2017 Apr-Jun.
5. Willis TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enter- al Nutr* 2010;34(1):32-37
6. Steven L. Raymond, Cynthia D. Downard, Shawn D. St. Peter, Joanne Baerg, Faisal G. Qureshi, Steven W. Bruch, Paul D. Danielson, Elizabeth Renaud, Saleem Islam. Outcomes in omphalocele correlate with size of defect *Journal of Pediatric Surgery* 54 (2019) 1546-1550
7. Binet, A. Scalabre, S. Amar, K. Alzahrani, C. Boureau, F. Bastard, F. Lefebvre, M. Koffi, S. Moufidath, D. Nasser, O. Ouattara, B.D. Kouame, H. Lardy. Operative versus conservative treatment for giant omphalocele: Study of French and Ivorian management *Traitement chirurgical ou conservateur pour l'omphalocele geante: etude de la prise en charge française et ivoirienne. Annales de chirurgie plastique esthétique* (2020) 65, 147-153

8. Robert Bergholz, Michael Boettcher, Konrad Reinshagen, Katharina Wenke. Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality-A systematic review and meta-analysis *Journal of Pediatric Surgery* 49 (2014) 1527-1532
9. Ochieng Sephenia Radumaa, Susan Jehangir, Jonathan Karpelowsky. The effect of standardized feeding protocol on early outcome following gastroschisis repair: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery* 54 (2019) 1546-1550
10. Alghalya Al Maawali, Erik D. Skarsgard The medical and surgical management of gastroschisis. *Early Human Development* 162 (2021) 10545
11. Darla R. Shores, Samuel M. Alaish, Susan W. Aucott, Janine E. Bullard, Courtney Haney, Heidi Tymann, Bareng A. S. Nonyane, and Kathleen B. Schwarz. Postoperative Enteral Nutrition Guidelines Reduce the Risk of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Surgical Infants *The Journal of Pediatric* -www.jpmed.com
12. Asta Tauriainen, Armatias Raitio, Tuomas Tauriainen, Kari Vanamo, Ulla Sankilampi, Ilkka Helenius, Anna Hyvärinen. Comparison of three risk stratification scores in gastroschisis neonates: gastroschisis prognostic score, gastroschisis risk stratification index and complex gastroschisis, *Pediatric Surgery International* (2022) 38:1377-
13. Pramod S. Puligandla, Robert Baird, Eric D. Skarsgard, Sherif Emil, Jean-Martin Laberge *Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet)*. Outcome prediction in gastroschisis - The gastroschisis prognostic score (GPS) revisited *Journal of Pediatric Surgery* 52 (2017) 718-721
14. Emily C, Hodgsona Michael H, Livingstond, Tessa Robinsond, Forough Farrokhyar, J. Mark Waltond. Use of breast milk in infants with uncomplicated gastroschisis: A retrospective cohort study. *Journal of Pediatric Surgery* 57 (2022) 840-845
15. Brian C. Gulack, Matthew M. Laughon, MD, Reese H. Clark, MD, Terrance Burgess, MA Ed, Sybil Robinson, Abdurrauf Muhammad2, Angela Zhang2, Adrienne Davis, Robert Morton, Vivian H. Chu, Christopher J. Arnold, Christoph P. Hornik, and P. Brian Smith. Enteral Feeding with Human Milk Decreases Time to Discharge in Infants following Gastroschisis Repair *The Journal of Pediatric* -www.jpmed.com
16. Flavia Miranda da Silva Alves, Marcelo Eller Miranda, Marcos José Burle de Aguiar, Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana. Nutritional management and postoperative prognosis of newborns submitted to primary surgical repair of gastroschisis *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3):268-275





## Malattia di Hirschsprung

Andrea Conforti<sup>1</sup>, Nunzia Decembrino<sup>2</sup>, Nadia Liotto<sup>3</sup>

1. Chirurgia Neonatale, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” IRCCS, Roma;
2. Terapia Intensiva Neonatale e Terapia Intensiva Post-chirurgica, AOU Policlinico G. Rodolico San Marco, Università degli Studi di Catania;
3. Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

La malattia di Hirschsprung (HD), detta anche megacolon tossico, è una malattia congenita del sistema nervoso enterico caratterizzata dall’assenza dei gangli cellulari tra la sottomucosa e il plesso mioenterico [1]. L’HD è una delle possibili cause di ostruzione intestinale in epoca neonatale e si presenta con ritardata emissione di meconio (>48 ore), distensione addominale, intolleranza gastroenterica e vomito biliare [2]. Nella gran parte dei casi, però la HD non si presenta in epoca neonatale ma nelle epoche successive, con una insorgenza media descritta tra il primo e il terzo anno di vita [3].

È caratterizzata dall’assenza di cellule gangliari nell’intestino distale, che inizia a livello dello sfintere anale interno e si estende prossimalmente per distanze variabili. L’assenza di cellule gangliari è stata attribuita alla mancata migrazione delle cellule della cresta neurale [4].

### **Classificazione**

Mentre lo sfintere anale interno è il limite inferiore costante, la HD può essere classificata come HD classificata retto-sigmoidea quando il segmento agangliare non si estende oltre la parte superiore del colon sigmoideo, HD a segmento lungo quando l’aganglionosi si estende alla flessura splenica o al colon trasverso e aganglionosi colonica totale quando il segmento agangliare coinvolge l’intero colon con un breve segmento di ileo terminale (aganglionosi colonica totale [TCA]) [4].

### **Epidemiologia**

Diversi studi demografici hanno dimostrato un’incidenza notevolmente costante di HD, pari a circa 1:5000 nati vivi. Tuttavia, sono state riportate significative differenze interrazziali nell’incidenza dell’HD: 1:10.000 nei soggetti ispanici, 1:6000 nei soggetti bianchi, 1:4761 nei soggetti neri e 1:3571 nei soggetti asiatici. Con un rapporto maschi/femmine di 4:1, l’HD è molto più comune nei ragazzi [5,6].

### **Eziologia**

#### **1. Mancata migrazione delle cellule della cresta neurale**

Il sistema nervoso enterico (ENS) costituisce la più grande e complessa branca del sistema nervoso periferico autonomo e contiene circa 100 milioni di neuroni. Incorporato nelle pareti del tratto gastrointestinale, rappresenta una rete di innervazioni unica, che funziona in modo ampiamente indipendente dal sistema nervoso centrale. La maggior parte dei neuroni si trova nei gangli mienterici o sottomucosi e solo pochi sono sparsi all’interno della mucosa. Una delle funzioni principali dell’ENS è quella di coordinare la normale motilità intestinale e le attività secretorie. Diversi ricercatori hanno suggerito che i neuroni enterici seguono un doppio gradiente di sviluppo da ciascuna estremità dell’intestino verso la linea mediana, con le NCC vagali che forniscono la principale fonte di neuroni enterici. L’assenza di cellule gangliari nell’HD è stata attribuita a una mancata migrazione delle NCC. Quanto più precoce è l’arresto della migrazione, tanto più lungo è il segmento agangliare [7].

## **2. Fattori genetici**

L'evidenza di un ruolo dei fattori genetici nell'eziologia dell'HD è indicata dall'aumento del rischio di recidiva per i fratelli di individui affetti rispetto alla popolazione generale, da un rapporto sbilanciato tra i sessi, dall'associazione dell'HD con altre malattie genetiche (tra cui anomalie cromosomiche e sindromi malformative congenite) e dall'esistenza di diversi modelli animali di aganglionosi del colon che mostrano specifiche modalità mendeliane di ereditarietà. È stato osservato che circa il 20% dei casi diagnosticati di HD è associato ad altre anomalie congenite [8]. Numerose sindromi e anomalie coesistenti (tra cui la neoplasia endocrina multipla di tipo 2 e il carcinoma midollare tiroideo familiare, il neuroblastoma, la sindrome da ipoventilazione centrale congenita, la sindrome di Waardenburg e le anomalie pigmentarie correlate) sono associate all'HD. Altre sindromi e malformazioni con HD come caratteristica frequente sono: Sindrome di Mowat-Wilson, sindrome di Goldberg-Shprintzen, sindrome di Bardet-Biedl, sindrome di McKusick-Kauffman, sindrome di Smith-LemliOpitz, sindrome da ipoplasia cartilaginea e anomalie degli arti distali [9].

La sindrome di Down, poi, rappresenta la condizione genetica più frequentemente associata ad HD ed è noto che i pazienti affetti da sindrome di Down presentano outcome clinico peggiore [10].

## **Patologia**

La caratteristica patologica grossolana dell'HD è la dilatazione e l'ipertrofia del colon prossimale con una transizione brusca o graduale verso un restringimento dell'intestino distale. Sebbene il grado di dilatazione e ipertrofia aumenti con l'età, la zona di transizione a forma di cono dall'intestino dilatato a quello ristretto è solitamente evidente nel neonato. Istologicamente, l'HD è caratterizzata dall'assenza di cellule gangliari nei plessi mienterico e sottomucoso e dalla presenza di tronchi nervosi ipertrofizzati non mielinizzati nello spazio normalmente occupato dalle cellule gangliari [4].

## **Diagnosi**

La diagnosi di HD si basa solitamente sulla storia clinica, sugli studi radiologici, sulla manometria ano-rettale e in particolare sull'esame istologico dei campioni biopsici della parete rettale a tutto spessore.

## **Trattamento nutrizionale e farmacologico**

Il trattamento dell'HD si basa sull'ottimizzazione dello svuotamento del colon, nel preservare l'integrità neuromuscolare del colon e raggiungere la continenza fecale. I trattamenti spaziano dagli interventi dietetici, alla modificazione comportamentale, ai farmaci e all'utilizzo di clisteri retrogradi e anterogradi che facilitano lo svuotamento del colon [11].

In assenza di latte materno o per il bambino più grande può essere presa in considerazione la scelta di diete costipanti in caso di eccessive perdite fecali o di fibre solubili quali la pectina in caso di stipsi. I pazienti affetti da HD devono essere incoraggiati fin dalla prima infanzia a garantire lo svuotamento intestinale dopo ogni pasto al fine di ridurre al minimo durante il giorno le contrazioni coliche e le conseguenti evacuazioni. Per lo stesso motivo, limitare la quantità di spuntini tra i pasti può essere utile. Se il paziente presenta occlusione fecale, si deve prevedere la disostruzione fecale tramite clisteri prima dell'avvio di un trattamento farmacologico. Tra i possibili farmaci utilizzabili in età pediatrica vi sono i lassativi osmotici, come polietilenglicole, lattulosio o latte di magnesio, sennosidi e bisacodile [12]. Il dosaggio di tali farmaci dovrà essere personalizzato sulla base della risposta clinica del singolo paziente al fine di evitare di avere feci troppo molli o incontinenza fecale.

In considerazione della complessità della gestione clinica di tale patologia, sia prime che dopo la

chirurgia è pertanto necessario che i pazienti affetti da HD siano seguiti regolarmente presso un centro specializzato al fine di monitorarne lo stato nutrizionale e l'abitus fecale.

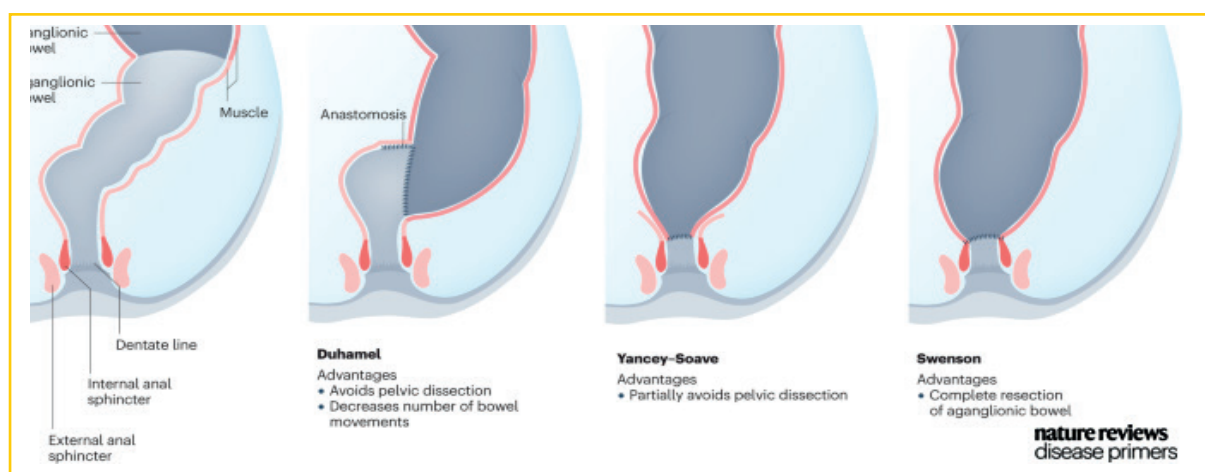
Aspetto fondamentale riguarda, inoltre, l'ausilio della nutrizione parenterale sia nell'immediato pre e post operatorio che per tutti quei casi in cui la sola nutrizione enterale non permette un adeguato equilibrio metabolico e una crescita regolare (vedi sezione Nutrizione parenterale nel neonato con patologia chirurgica e Gestione del neonato con enterostomia).

### **Gestione preoperatoria**

Prima di qualsiasi intervento chirurgico definitivo, l'intestino al di sopra dell'area interessata deve essere sufficientemente decompresso, in genere con irrigazioni rettali o diversione fecale. Nei neonati e nei lattanti con malattia rettosigmoidea, le irrigazioni rettali sono di solito efficaci, consentendo un pull-through in una sola fase senza uno stoma di deviazione [13].

### **Gestione chirurgica**

Sono state descritte diverse tecniche chirurgiche per il trattamento dell'HD. Le tre procedure più comunemente utilizzate sono la rettosigmoidectomia sviluppata da Swenson e Bill, l'approccio retrorettale sviluppato da Duhamel e la procedura endorettale sviluppata da Soave.



**Figura 1: Tecniche di Duhamel, di Soave e di Swenson. Modificato da: Montalva L, Cheng LS, Kapur R, et al. Nature Rev Dis Prim 2023;9:54.**

### **Complicanze postoperatorie**

Le complicanze postoperatorie precoci che possono verificarsi dopo qualsiasi tipo di intervento pull-through includono infezioni della ferita, perdite anastomotiche, stenosi anastomotica, retrazione o necrosi del neoretto, aderenze intestinali e ileo. Le complicanze tardive comprendono stipsi, enterocolite, incontinenza, problemi anastomotici, ostruzione intestinale adesiva e complicanze urogenitali. La stipsi è comune dopo la riparazione definitiva dell'HD e può essere dovuta all'aganglioni residua e all'elevato tono anale [9].

### **Dermatite perianale**

L'utilizzo prolungato di lassativi osmotici ma soprattutto il contatto ripetuto tra feci e pelle, può provocare nel post-operatorio lesioni cutanee e dermatiti sia a livello perianale che, in caso di portatori di enterostomia a livello peristomico. Per tale ragione l'utilizzo di baste barriera è raccomandato fino a che non si raggiunge un rallentamento dello svuotamento intestinale [14].

## Enterocolite

L'enterocolite è una complicanza significativa dell'HD sia nel periodo pre- che post-operatorio. Può verificarsi in qualsiasi momento, dal periodo neonatale all'età adulta, e può essere indipendente dalla gestione medica e dalla procedura chirurgica eseguita. L'incidenza di HAEC varia dal 20 al 58%.

## Soiling

Il soiling è abbastanza comune dopo tutti i tipi di intervento di pullthrough. Tuttavia, l'incidenza precisa dipende principalmente dall'assiduità con cui lo sperimentatore la ricerca. L'incidenza riportata varia dal 10 al 30%. Il raggiungimento di una normale defecazione post-operatoria dipende chiaramente dall'intensità dell'addestramento intestinale, dal background sociale e da eventuali deficit cognitivi dei pazienti (Figura 2).

## ERAS

I protocolli ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), che hanno migliorato i risultati nelle popolazioni chirurgiche adulte, sono stati recentemente adattati ai bambini sottoposti a chirurgia coloretale elettiva. L'ERAS mira a ottimizzare l'assistenza nelle procedure chirurgiche maggiori attraverso il mantenimento dell'omeostasi fisiologica e la minimizzazione degli effetti dello stress chirurgico. Nei bambini sottoposti a chirurgia coloretale, la mediana del tempo di alimentazione regolare, la richiesta di analgesia narcotica e la durata della degenza sono state significativamente ridotte. I principi generali dell'ERAS includono l'evitamento del digiuno prolungato, l'uso di tecniche chirurgiche minimamente invasive, l'analgesia con risparmio di oppioidi, il ripristino precoce della nutrizione enterale e l'uso giudizioso di drenaggi e cateteri [15,16].

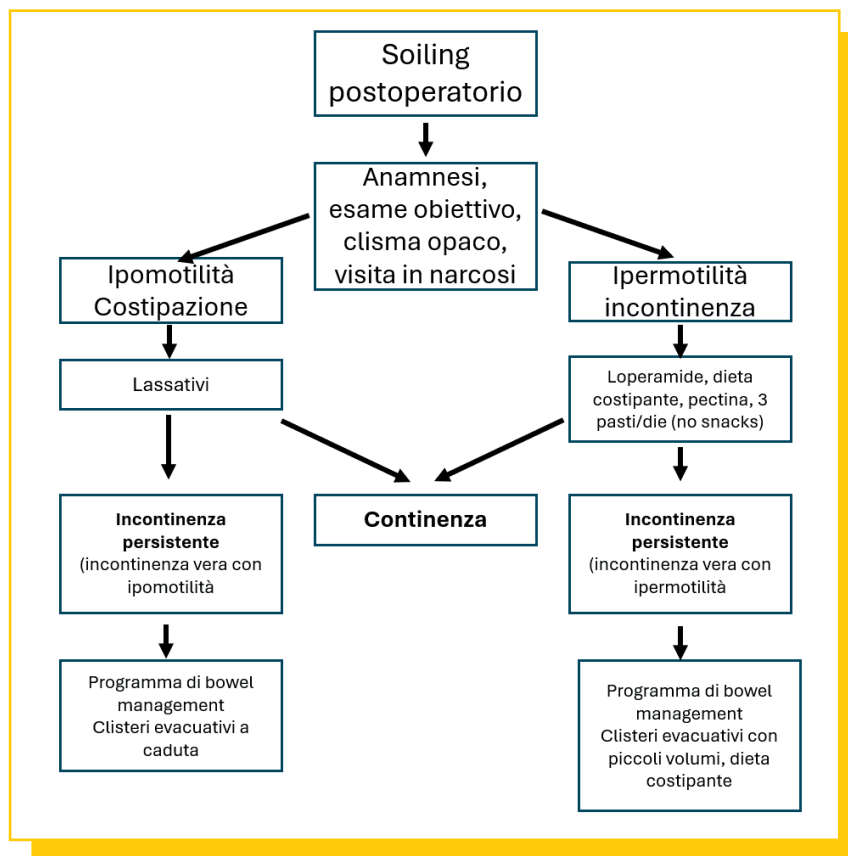


Figura 2. Gestione del soiling. Modificato da Levitt et al. Hirschsprung disease and fecal incontinence: diagnostic and management strategies, Journal of Pediatric Surgery, 2009; 44:

## Capitolo 12 - Bibliografia

1. Heuckeroth RO. Hirschsprung disease - integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:152-67.
2. Nurko S. Motility disorders in children. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:593-612.
3. Ambartsumyan L, Smith C, Kapur RP. Diagnosis of Hirschsprung Disease. *Pediatr Dev Pathol.* 2020 Jan-Feb;23(1):8-22.
4. Haricharan RN, Georgeson KE. Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17:266-75.
5. Kyrklund, K. et al. ERNICA guidelines for the management of rectosigmoid Hirschsprung's disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020, 15, 164.
6. Chia, S. T., Chen, S. C., Lu, C. L., Sheu, S. M. & Kuo, H. C. Epidemiology of Hirschsprung's disease in Taiwanese children: a 13-year nationwide population-based study. *Pediatr. Neonatol.* 2016; 57, 201-206.
7. Nagy, N. & Goldstein, A. M. Enteric nervous system development: a crest cell's journey from neural tube to colon. *Semin. Cell Dev. Biol.* 66, 94-106 (2017).
8. Mueller JL, Goldstein AM: The science of Hirschsprung disease: What we know and where we are headed. *Semin Pediatr Surg* 31(2):151157, 2022
9. Montalva L, Cheng LS, Kapur R, Langer JC, Berrebi D, Kyrklund K, Pakarinen M, de Blaauw I, Bonnard A, Gosain A. Hirschsprung disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2023 Oct 12;9(1):54.
10. Saberi RA, Gilna GP, Slavin BV, Huerta CT, Ramsey WA, O'Neil CF Jr, Perez EA, Sola JE, Thorson CM. Hirschsprung disease in Down syndrome: An opportunity for improvement. *J Pediatr Surg.* 2022 Jun;57(6):1040-1044.
11. Ambartsumyan L, Patel D, Kapavarapu P, Medina-Centeno RA, El-Chammas K, Khlevner J, Levitt M, Darbari A. Evaluation and Management of Postsurgical Patient With Hirschsprung Disease Neurogastroenterology & Motility Committee: Position Paper of North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Apr 1;76(4):533-546.
12. Ambartsumyan L, Nurko S. Review of organic causes of fecal incontinence in children: evaluation and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:657-67.
13. Somme, S. & Langer, J. C. Primary versus staged pull-through for the treatment of Hirschsprung disease. *Semin. Pediatr. Surg.* 13, 249-255 (2004).
14. Vilanova-Sanchez A, Ivanov M, Halleran DR, Wagner A, Reck-Burneo CA, Ruth B, Fisher M, Ahmad H, Weaver L, Nash O, Buker D, Rentea RM, Hoover E, Maloof T, Wood RJ, Levitt MA. Total Colonic Hirschsprung's Disease: The Hypermotility and Skin Rash Protocol. *Eur J Pediatr Surg.* 2020 Aug;30(4):309-316.
15. Tang J, Liu X, Ma T, et al. Application of enhanced recovery after surgery during the perioperative period in infants with Hirschsprung's disease - A multi-center randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2020;39(7):2062-2069
16. Marc A. Levitt, Colin A. Martin, Max Olesevich, Cathy L. Bauer, Lyndsey E. Jackson, Alberto Peña, Hirschsprung disease and fecal incontinence: diagnostic and management strategies, *Journal of Pediatric Surgery*, 2009; 44: 271-277





## Enterocolite necrotizzante

Simonetta Costa<sup>1</sup>, Giovanna Verlatò<sup>2</sup>

1. Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli” IRCCS, Roma;
2. UOC TIN Patologia Neonatale, Servizio Dietetica e Nutrizione Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera - Università di Padova.

### INTERVENTI NUTRIZIONALI PREVENTIVI

L'enterocolite necrotizzante (NEC) è un disordine infiammatorio che porta a necrosi dell'intestino con un'incidenza variabile tra i vari centri, ma con un trend in riduzione negli ultimi anni, grazie al miglioramento delle cure ed all'implementazione di strategie preventive; in particolare, l'incidenza di NEC si aggira intorno al 6% nei neonati con peso neonatale (PN) <1500 grammi (VLBW - very low birthweight), e intorno all'8% nei neonati con PN <1000 grammi (ELBW - extremely low birth weight) (1,2).

La NEC è gravata da un'alta mortalità, fino al 23% nei neonati ELBW, e da una sostanziale morbilità a lungo termine (2-4). La prevenzione della NEC è quindi prioritaria, attraverso l'identificazione di interventi, nutrizionali e non, che riducano il rischio e la gravità di questa condizione (5).

#### **Latte umano**

L'alimento di scelta per i neonati VLBW è il latte materno fresco, poiché fornisce tutti i benefici del latte umano (6). L'elaborazione, necessaria per il latte materno donato (congelamento, pastorizzazione, conservazione), riduce alcuni dei benefici protettivi forniti dal latte materno. Secondo le linee guida dell'Accademia Americana di Pediatria, il latte materno fresco è la prima scelta per i neonati VLBW ma, laddove il latte materno fresco della propria madre non fosse disponibile, il latte umano donato dovrebbe essere l'opzione di scelta (7).

L'alimentazione con latte umano riduce il rischio di NEC rispetto alla formula a base di proteine del latte vaccino (8-12). I meccanismi attraverso i quali il latte materno riduce il rischio di NEC includono l'abbassamento del pH gastrico, il miglioramento della motilità intestinale, la riduzione del rischio di disbiosi intestinale, grazie all'effetto antimicrobico garantito da componenti prebiotici e probiotici (13-15). L'effetto protettivo del latte umano sembra essere dose-dipendente: a un maggiore apporto di latte corrisponde una protezione proporzionalmente più elevata nei confronti della NEC (16).

#### **Fortificazione del latte umano**

La fortificazione del latte umano è fondamentale per prevenire deficit nutrizionali, limitare il ritardo di crescita extrauterina e gli esiti negativi ad essa associati; la fortificazione del latte umano è raccomandata per tutti i neonati prematuri con peso alla nascita <1800 grammi (17,18).

I dati disponibili rassicurano che la fortificazione del latte umano non aumenta il rischio di NEC (19).

La fortificazione del latte umano consente l'aggiunta di proteine, energia, minerali, oligoelementi, vitamine ed elettroliti, per soddisfare le esigenze nutrizionali del neonato pretermine.

L'arricchimento del latte dovrebbe iniziare con la fortificazione “standard” e, se la crescita del bambino rimane inadeguata, si dovrebbe passare alla fortificazione individualizzata (20). La fortificazione “standard” consiste nell'aggiungere una quantità fissa di fortificante multicomponente per 100 ml di latte umano per ottenere l'apporto di nutrienti raccomandato.

La fortificazione individualizzata può essere “targeted” o “adjustable”. La fortificazione “targeted”

si basa sull'analisi del latte umano e sull'aggiunta di macronutrienti alla fortificazione standard per raggiungere gli apporti raccomandati (21,22). La fortificazione "adjustable" si basa sull'aggiunta di fortificante multicomponente più supplementazione proteica in base al valore di azoto ureico nel sangue (23). Entrambe le modalità sono valide a seconda dell'esperienza e della competenza individuale del centro.

Una flowchart operativa per l'approccio alla fortificazione del latte umano è fornita nella Tabella 1.

**Tabella 1. Flowchart operativa per l'approccio alla fortificazione del latte umano (17, 18, 22, 23):**

<b>Chi fortificare</b>	<b>Tutti i neonati con peso neonatale &lt; 1800 grammi</b>					
<b>Quando fortificare</b>	<b>Quando sono ben tollerati 40-100 mL/Kg/die di latte per almeno 24 ore</b>					
<b>Fortificazione Standard</b>	<b>Aggiunta al latte umano di fortificanti multicomponente seguendo le indicazioni della casa produttrice</b>					
<b>Fortificazione Adjustable</b>	<b>Aggiunta di fortificante multicomponente più supplementazione proteica in base al valore di azoto ureico nel sangue (espresso come BUN, blood urea nitrogen)</b>					
	<b>BUN &lt;10 mg/dL: aumentare la fortificazione al livello successivo</b>					
	<b>BUN 10-16 mg/dL: nessuna modifica</b>					
	<b>BUN &gt;16 mg/dL: ridurre la fortificazione di un livello</b>					
<b>Livelli di fortificazione</b>	-2	-1	0 (standard)	+1	+2	+3
<b>Fortificante multimerico</b>	<b>¼ del dosaggio</b>	Dimezzare dosaggio	Dosaggio pieno	Dosaggio pieno	Dosaggio pieno	Dosaggio pieno
<b>Supplemento proteico (g per 100 mL di latte)</b>	-	-	-	0.4	0.8	1.2
<b>Fortificazione Targeted</b>	<b>Aggiunta di macronutrienti alla fortificazione standard in base alle analisi del latte</b>					

### **Uso di protocolli di alimentazione standardizzati**

Studi osservazionali hanno mostrato come l'uso di protocolli di alimentazione standardizzati, che regolino l'inizio dell'alimentazione enterale minima (MEF - minimal enteral feeding), i tempi e la velocità di avanzamento e i tempi di fortificazione della nutrizione enterale (NE), oltre che i criteri di sospensione e ripresa l'alimentazione enterale, si associa a più basse incidenze di NEC (24).

Sebbene il meccanismo sottostante al vantaggio dei protocolli di alimentazione standardizzati sia sconosciuto, è possibile che il loro impiego riduca la variabilità dell'avanzamento dell'alimentazione

enterale tra i caregivers e mantenga un tasso lineare di avanzamento anziché avere periodi di accelerazione o decelerazione, potenzialmente dannosi.

I protocolli di alimentazione devono considerare:

1. Tempistica dell'inizio della MEF: i dati disponibili rassicurano del fatto che l'inizio della MEF ( $\leq 24$  ml/Kg/die) entro le 96 ore di vita non aumenti l'incidenza di NEC rispetto al digiuno enterale, al contrario l'inizio della MEF entro le prime 96 ore di vita si associa ad una riduzione dell'incidenza di NEC (25-27).
2. Tempistica della progressione della NE: ritardare l'introduzione della progressione dell'alimentazione enterale dopo le 96 ore di vita non si associa ad una riduzione del rischio di NEC ma a un tempo più lungo per raggiungere una nutrizione enterale totale (FEF- full enteral feeding) (28).
3. Velocità di avanzamento della progressione della NE: le evidenze attualmente disponibili riportano che la velocità più rapida di avanzamento della NE (da 30 a 40 ml/kg/die) rispetto alla velocità più lenta (da 15 a 24 ml/kg/die) non aumenta il rischio di NEC o di mortalità.

I neonati ELBW o con alterazioni flussimetriche prenatali ARED/AED costituiscono delle categorie di rischio per le quali le evidenze al momento disponibili non sono sufficienti a stabilire la sicurezza dell'avanzamento rapido della NE; pertanto, nell'attesa di evidenze definitive, si consiglia un avanzamento lento (29-31).

### **Colostro**

La terapia orale del colostro consiste nella somministrazione di gocce di colostro materno nella bocca del neonato entro il primo giorno di vita. Le quantità di colostro fornite in questa maniera vengono assorbite direttamente a livello orale e in minima parte raggiungono il tratto gastrointestinale. Un trial controllato randomizzato, eseguito su neonati prematuri con età gestazionale (EG)  $\leq 32$  settimane, randomizzati a ricevere la somministrazione orale di 0,4 ml di colostro materno ogni 3 ore per 10 giorni a partire dalle prime 48 ore dopo la nascita o la soluzione fisiologica, ha riportato che la terapia orale con colostro può ridurre l'incidenza di NEC, sepsi tardive, IVH e il tempo necessario per il raggiungimento della FEF (32). Una revisione sistematica precedente a questo trial era stata inconcludente nei confronti del beneficio della terapia orale con colostro nei confronti della NEC, probabilmente per le basse incidenze di NEC negli studi presi in considerazione (33). Nell'attesa di ulteriori trial randomizzati controllati, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono il possibile utilizzo a favore della terapia orale con colostro nei neonati con EG  $\leq 32$  settimane.

### **Sospensione dell'alimentazione enterale durante la trasfusione di emazie**

Una associazione tra la trasfusione di globuli rossi concentrati (GRC) e lo sviluppo di enterocolite necrotizzante (TRAGI - transfusion associated acute gut injury) è stata riportata nei neonati pretermine (35-36). La TRAGI si sviluppa solitamente entro le 48 ore dalla trasfusione e l'esatto meccanismo patogenetico non è ancora ben noto, così come non è chiaro il ruolo della NE nella patogenesi della TRAGI, mentre sembrerebbe che un ruolo importante sia svolto dalla sofferenza ipossica intestinale conseguente all'anemia più che alla trasfusione (37-40). Nonostante l'associazione tra trasfusione e NEC sia stata messa in discussione (41), nell'attesa di maggiori evidenze, una gestione alimentare prudentiale durante la terapia trasfusionale sembra auspicabile nei neonati prematuri e anemici a maggior rischio di danno intestinale.

Un approccio operativo per la prevenzione della TRAGI potrebbe essere il seguente (42):

1. Sospensione della NE nel periodo peri-trasfusionale ai neonati con EG <30 settimane o PN <1500 grammi e ematocrito centrale  $\leq 25\%$  (emoglobina  $\leq 8$  g/dL);
2. Sospensione della NE da quattro ore prima fino a quattro ore dopo la trasfusione di GRC, consentendo di mantenere soltanto la MEF;
3. Mantenere le suddette indicazioni fino al compimento delle 34+6 settimane di età post-mestruale.

Un adeguato apporto idrico durante il digiuno peri-trasfusionale può essere mantenuto nel modo seguente:

1. Se il neonato è in nutrizione parenterale (NP) più MEF, si continua l'infusione della NP riducendone la velocità al fine di ottenere una riduzione del quoziente idrico delle 24 ore pari alla quota trasfusa; tale velocità viene mantenuta fino al giorno successivo.
2. Se il neonato è in NP più NE (quindi quantità di alimentazione enterale superiori a quelle della MEF), la velocità di infusione della NP verrà aumentata durante l'interruzione della NE, per ottenere un apporto endovenoso di 120 ml/kg; al termine della trasfusione la velocità ritornerà quella precedentemente programmata.
3. Se il neonato è in FEF, durante il digiuno peri-trasfusionale inizierà un'infusione di soluzione glucosata 10% per il periodo di sospensione della alimentazione enterale, interrompendo la stessa durante la trasfusione di emazie.

### **Nutrizione enterale e dotto arterioso di Botallo**

La mancanza di evidenze solide a sostegno o a sfavore dell'alimentazione o della sua sospensione durante la terapia farmacologica della persistenza del dotto arterioso di Botallo (PDA) non consente di trarre alcuna raccomandazione (43).

Tuttavia, durante il trattamento di un PDA emodinamicamente significativo, la scelta nutrizionale potrebbe prediligere un approccio precauzionale con MEF e latte materno proprio o latte materno donato (44).

### **Probiotici**

L'alterazione del microbioma intestinale è un importante fattore di rischio per lo sviluppo della NEC. La disbiosi che precede la NEC è caratterizzata da un aumento di *Proteobacteria* e da una riduzione di *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, e può essere esacerbata dall'esposizione agli antibiotici (45-47).

La letteratura disponibile ha evidenziato che il rischio di NEC nei neonati pretermine è ridotto con l'uso di formulazioni probiotiche contenenti una combinazione di ceppi di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (48-51).

Una Cochrane del 2014 ha concluso che i preparati probiotici contenenti *Lactobacillus* da soli o in combinazione con ceppi di *Bifidobacterium* riducono l'incidenza e la gravità della NEC nei neonati VLBW (52).

Una meta-analisi di 12 studi, comprendente 10.800 neonati pretermine, sottoposti a profilassi con ceppi combinati di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, ha rilevato un rischio ridotto di NEC e mortalità, supportando l'uso dei probiotici come strategia preventiva nella NEC (53).

Un'altra meta-analisi su 63 studi, comprendente 15.712 neonati pretermine, ha confrontato l'efficacia dei probiotici a ceppo singolo rispetto a quelli a ceppo multiplo, concludendo che una combinazione di

uno o più ceppi di specie *Lactobacillus* e uno o più ceppi di specie *Bifidobacterium* sono i più efficaci nella prevenzione di mortalità e NEC (54).

Una più recente metanalisi, su 51 studi, comprendente 10.664 neonati pretermine, ha mostrato che la somministrazione di *B. lactis* Bb-12/B94 era associata a un rischio ridotto NEC  $\geq 2$  stadio, sia nei neonati che ricevevano la formula che nei neonati che ricevevano latte materno esclusivo, con una discrepanza nella dimensione dell'effetto relativo a favore dei neonati alimentati esclusivamente con latte materno (55)

Poiché le evidenze a favore dell'uso dei probiotici nella prevenzione della NEC sono basate su prove di bassa o moderata qualità (56) e a causa dell'eterogeneità degli studi disponibili (ceppi probiotici utilizzati, uso di ceppi singoli rispetto a quelli combinati, variazione nella strategia alimentare) è difficile identificare la strategia più efficace sull'uso dei probiotici.

## NUTRIZIONE DURANTE E DOPO LA FASE ACUTA

### **Nutrizione Parenterale**

Nei pazienti con diagnosi di NEC, la NP permette il riposo intestinale ed ha l'obiettivo di garantire i necessari apporti di macro e micronutrienti per mantenere un'adeguata crescita e neurosviluppo (57). I neonati con NEC sembrano avere una spesa energetica basale simile ai neonati sani (58), tuttavia non sono molti gli studi rivolti specificamente a questa popolazione. Le linee guida sulla nutrizione parenterale raccomandano di somministrare gli apporti di macro e micronutrienti in base alle fasi nel quale il neonato si trova suggerendo di mantenere un apporto pari al metabolismo basale (45-55 kcal/kg/die) nella "early acute phase", di 60-65 kcal/kg/die nella "late acute" fino ad arrivare a 90-120 kcal/kg/die nella "recovery phase" (59).

Tuttavia nel neonato con NEC bisogna tenere conto di alcuni aspetti: - la NP deve fornire adeguati apporti di proteine per garantire la riparazione dei tessuti lesi (60) con le necessarie quantità degli altri macro e micronutrienti mantenendo uno stretto monitoraggio biochimico (61) in modo da evitare sia l'iper che l'iponutrizione - l'aumento degli ormoni dello stress e delle citochine infiammatorie dovute all'instaurarsi della NEC inducono una relativa resistenza all'insulina accentuata anche dall'immaturità dei meccanismi regolatori ed alla ridotta produzione di insulina da parte del neonato pretermine (62) con conseguente elevata prevalenza di iperglicemia in questa popolazione, iperglicemia a sua volta associata ad outcomes peggiori (63); - i neonati affetti da NEC severa (stadio di Bell  $\geq$  IIB) spesso hanno compromissione multiorgano con necessità di supporto inotropo e somministrazione di fluidi dovuti all'alterato tono vascolare ed al capillary leak che a sua volta porta ad ipoperfusione intestinale con acidosi lattica ed aumentato rischio di diselettrolitemie (in particolare iponatriemia ed iperkaliemia) (64). Pertanto in questi pazienti un'attenta e tempestiva gestione dei fluidi con uno stretto monitoraggio degli elettroliti e della tolleranza ai macronutrienti è mandatoria (65,66). Rimandiamo al capitolo sulla "nutrizione parenterale" per ulteriori approfondimenti e sulla gestione della NP a lungo termine al fine di ridurre le complicanze ad essa correlate (scarsa crescita, deficit di micronutrienti, colestasi, "metabolic bone disease", sviluppo neuro-evolutivo, food aversion) (Tabella 2).

Ci sembra altresì utile ricordare che, non solo durante la somministrazione di nutrizione parenterale ma anche durante il periodo di transizione tra parenterale-enterale, i neonati con NEC sono a rischio di sviluppare deficit di micronutrienti specialmente nei casi che evolvono in Sindrome dell'Intestino Corto (SBS) ed Insufficienza Intestinale (67). È noto che i livelli plasmatici di elettroliti potrebbero essere trovati in range nonostante un ridotto contenuto corporeo; pertanto i livelli nelle urine dovrebbero essere routinariamente controllati. In particolare i livelli di Na nelle urine dovrebbero essere mantenuti



> 20-30 mEq/L per far fronte alle elevate necessità del neonato per la crescita (68). Inoltre il deficit di calcio e fosforo sono frequenti nei pazienti con NEC, dato confermato dalla più elevata presenza di markers di riassorbimento osseo in questi neonati (69) che presentano, allo stesso tempo, un rischio più elevato di “Metabolic Bone Disease” e rachitismo (70).

Pertanto nei pazienti con NEC è auspicabile una tempestiva ed adeguata gestione dei fluidi, degli apporti di macronutrienti e degli elettroliti tenendo conto delle fasi della malattia e mantenendo un attento monitoraggio alla tolleranza ed ai possibili deficit in micronutrienti, specialmente nei neonati sottoposti a resezione chirurgica (Tabella 2).

**Tabella 2. Sinossi della gestione nutrizionale durante e dopo la fase acuta della NEC. Adattato da Guiducci et al (66): Riferimenti: 59,61,65,74,97**

	<b>Che cosa fare</b>
<b>Capillary leak, ipotensione</b>	Stretto monitoraggio degli apporti di fluidi, dell'acidosi e delle diselettrolitemie <sup>65</sup>
<b>NUTRIZIONE PARENTERALE</b>	
<b>Catabolismo - Anabolismo</b>	Apporti di proteine (almeno 1.5 g/kg/die) fino a 3.5 g/kg/die <sup>59,61</sup>
<b>Iperglicemia (&gt;10 mmol/L)</b>	Riduzione fino a 4-6 g/kg/die (neonato a termine-pretermine); considerare utilizzo insulina se persiste iperglicemia <sup>59,61</sup>
<b>Ipertrigliceridemia</b>	Apporti adeguati di lipidi da 1-2g/kg/die fino a 3-4 g/kg/die (trigliceridemia < 3mmol/L) <sup>59,61</sup>
<b>Diselettrolitemie (ipoNa, iperK)</b>	Adeguata supplementazione/restrizione con Nutrizione Parenterale <sup>61</sup>
<b>RIPRESA NUTRIZIONE ENTERALE</b>	
<b>Con cosa</b>	Latte materno (in mancanza donato). In assenza di latte umano formula pretermine/termine. Se intolleranza formula semi-elementare <sup>65,74</sup>
<b>Quando</b>	Dopo 7 giorni di digiuno, se emodinamica e clinica stabile, addome trattabile, assenza di ristagni biliari-ematici, radiologia negativa <sup>97</sup>
<b>Come</b>	Iniziare con MEF, avanzare di 10-20 ml/kg/die Se stomie controllare perdite (< 20-50 ml/kg/die) <sup>65,74</sup>
<b>Follow up a lungo termine se PN prolungata</b>	Monitorare crescita, colestasi, metabolic bone disease, deficit di micronutrienti, neurosviluppo, food aversion

## Nutrizione Enterale

### **Con cosa rialimentare**

Esiste un largo consenso che riporta come il latte materno sia la scelta migliore per la nutrizione del neonato compresa la rialimentazione dopo un episodio di NEC medica e chirurgica (65, 71,72), come anche indicato dalla Società per l'Enhanced Recovery After Surgery (73) e da un recente "position paper" dell'ESPHAN (74). In assenza di latte della propria madre viene consigliato l'utilizzo di latte donato di banca, anche se mancano studi specificamente sul suo utilizzo nella rialimentazione post-NEC. In assenza di latte umano è ancora oggetto di discussione quale sia la formula migliore da utilizzare per il neonato.

Nella rialimentazione dopo l'episodio di NEC medica viene suggerito l'utilizzo di formule per prematuri (65) anche se molte NICU utilizzano formule con idrolisati estensivi, specialmente nelle NEC chirurgiche (75). L'utilizzo di formule con proteine estesamente idrolizzate sarebbe giustificato dalla possibile correlazione dell'allergia alle proteine del latte vaccino e la NEC (76) e dall'aumentato rischio di allergia alle proteine del latte vaccino dopo resezione chirurgica (77). Le formule con idrolisati estensivi non contengono lattosio e presentano un'aumentata concentrazione di acidi grassi a media catena (MCT). L'utilizzo di tali formule potrebbe essere giustificato dal fatto che, in studi animali, il lattosio indigerito è un fattore che potrebbe contribuire al processo infiammatorio alla base della NEC (78) e dal fatto che i neonati prematuri hanno una ridotta attività dell'enzima lattasi rispetto ai neonati a termine (79); inoltre gli MCT possono essere assorbiti più facilmente in caso di rapido transito, sovracrescita batterica e deplezione degli acidi biliari (80). Tuttavia, i possibili svantaggi di una formula con idrolisati estensivi devono essere tenuti in considerazione, dal momento che non soddisfano le elevate necessità caloriche del neonato pretermine (18). Inoltre, il latte materno insieme ad una formula elementare, con amminoacidi liberi, è stato associato ad una ridotta necessità nutrizione parenterale rispetto ad una formula con idrolisati estensivi (81). Infine, i macronutrienti somministrati in forma complessa sono stati associati ad un miglior adattamento intestinale in modelli animali (82), sottolineando la loro importanza nella rialimentazione post intervento chirurgico (83). Infatti, il "position paper" dell'ESPGHAN suggerisce di rialimentare il neonato dopo resezione, in caso di non disponibilità del latte umano (materno o donato), con una formula polimerica per neonati pretermine /termine verificandone la tolleranza (74) dal momento che è caratterizzata da una maggior densità calorica e da una composizione basata su una minor quantità di lattosio, un'aumentata concentrazione di MCT con i relativi vantaggi. L'utilizzo di formule semi-elementari è consigliato in quei pazienti che dimostrano intolleranza alle formule per neonati pretermine/termine (74).

Pertanto, nella rialimentazione è fortemente indicato l'utilizzo del latte della propria madre e, qualora non disponibile, il latte umano donato di banca. In assenza di latte umano sono consigliate formule per neonati pretermine/termine da sostituire con formule semi-elementari in caso di intolleranza.

### **Quando**

Dopo la diagnosi di NEC veniva storicamente consigliato un riposo intestinale di 7-10 giorni per la NEC medica e 14 per quella chirurgica (60,84). Più recentemente è stata indicata, qualora le condizioni cliniche lo consentano (65), una rialimentazione con MEF dopo 5-7 giorni di riposo intestinale dal momento che la presenza di macro e micronutrienti nel lume intestinale ne stimola l'adattamento (85,86) e diversi studi non riportano complicanze associate ad una pratica di rialimentazione precoce (87-89).

In uno studio retrospettivo Bornhorst et al hanno comparato i pazienti sottoposti ad un nuovo protocollo di rialimentazione post-NEC con un gruppo storico (88). Il gruppo più recente era stato

rialimentato dopo una mediana di 4 giorni ed in seguito a 3 giorni consecutivi in assenza di gas nella vena porta valutata attraverso l'ultrasonografia addominale. Questo gruppo è stato confrontato con una coorte rialimentata in base alla decisione del neonatologo (mediana 10 giorni). Il gruppo di rialimentazione precoce ha raggiunto la FEF e mantenuto l'accesso vascolare per meno giorni, ha presentato meno episodi di setticemia catetere correlata ed un minor tempo di ospedalizzazione. Altri studi, considerando le NEC non chirurgiche, hanno retrospettivamente analizzato gli outcomes di pazienti che ricevevano una rialimentazione precoce (<5-7 giorni) o tardiva (>5 o ≥ 7 giorni) (87,89). Brotschi et al. (89) rilevarono che i neonati rialimentati in meno di 5 giorni sviluppavano meno sepsi catetere correlate e necessitavano meno di interventi chirurgici per le stenosi precoci post NEC. Arbra et al. (87) ha retrospettivamente rivalutato i 10 anni in un singolo centro ed analizzato gli outcomes in pazienti rialimentati in un tempo < o ≥ 7 giorni dopo la diagnosi di NEC. L'outcome composito per stenosi, ricorrenza di NEC o decesso non era significativamente differente tra il gruppo rialimentato precocemente vs quello tardivo. Anche la reintroduzione precoce (≤ a 7 giorni rispetto ≥ 8 giorni) dell'alimentazione dopo chirurgia non era associata ad outcomes clinici avversi (90).

Sono state inoltre effettuate due metanalisi sulle pratiche di rialimentazione dopo la NEC (91,92). Queste hanno trovato che l'alimentazione precoce (dopo 5 giorni dalla diagnosi di NEC) non sembrava associata ad outcomes avversi compresa la NEC ricorrente (91,92).

La rialimentazione precoce è importante per prevenire l'atrofia intestinale e migliorare la crescita in neonati pretermine alimentati per via parenterale (93). In un modello di ratti affetti da NEC una riduzione del 25% di nutrienti per via enterale risultava in una diminuzione dell'altezza dei villi e della massa intestinale (94) mentre in studi animali l'alimentazione precoce dopo la chirurgia era associata ad un migliore adattamento intestinale (95).

Tuttavia ad oggi non ci sono raccomandazioni specifiche circa la reintroduzione dell'alimentazione dopo la NEC e le pratiche sono diverse nei vari centri (96). Gli aspetti clinici/strumentali da tenere in considerazione per la rialimentazione post NEC sono: la stabilizzazione clinica ed emodinamica, la normalizzazione dell'obiettività addominale, che non implica necessariamente la canalizzazione, l'assenza di ristagni biliari ed ematici e la risoluzione delle anomalie radiologiche (97).

Altri presidi potrebbero essere utilizzati per aiutare nella rialimentazione. Bohnhorst et al, utilizzando l'ultrasonografia addominale, ha valutato l'assenza di gas portale per tre giorni consecutivi prima della rialimentazione (88). Negli ultimi anni la Near Infrared Spectroscopy (NIRS) è stata utilizzata per valutare l'ossigenazione splancnica (SrSO<sub>2</sub>) riportando una buona correlazione tra SrSO<sub>2</sub> e la velocità del flusso mesenterico nel neonato pretermine (98). Tali dati supportano la fattibilità dell'utilizzo di questa metodica nel monitoraggio della nutrizione enterale (99), nel rischio di insorgenza e progressione della NEC (100,101) e nel predire il recupero intestinale definito come raggiungimento della FEF (102). Inoltre alcuni biomarkers sono stati studiati per valutare il danno intestinale (103,104) quali la citrullinemia, già utilizzata per predire il possibile affrancamento dalla nutrizione parenterale (105). Studi futuri potranno fornire ulteriori chiarimenti sul preciso timing di introduzione della nutrizione in questi pazienti.

Possiamo concludere che la rialimentazione dopo un episodio di NEC è consigliata non oltre i 7 giorni di riposo intestinale con esami radiologici e clinica normalizzati (obiettività addominale negativa, assenza di ristagni biliari ed ematici, condizioni generali ed emodinamica stabile) iniziando con MEF con latte materno. È auspicabile però che, attraverso i futuri sviluppi di markers o presidi che possano dare informazioni specifiche sullo stato di malattia intestinale del singolo neonato, si possa considerare una rialimentazione personalizzata e tempestiva, dati gli indiscussi vantaggi apportati dalla nutrizione enterale (106).

## **Come**

Dopo un episodio di NEC molti autori suggeriscono di iniziare la somministrazione di latte a partire da 10 ml/kg/die od  $\leq 20$  ml/kg/die (65,107,108) e poi aumentare di 10-20 ml/kg/die (65). Nei neonati pretermine con resezione intestinale viene suggerito un approccio più cauto (85) e nei neonati ELBW, che non erano stati precedentemente alimentati, alcuni autori suggeriscono un incremento pari ad 1 ml ogni 4 ore per 5 giorni (109). Solitamente l'avanzamento della nutrizione dovrebbe essere limitato in caso di stomia con aumentato output fecale ( $> 20-50$  ml/kg/die (74,107,110) od aumentate emissioni di feci pari 6-10 al giorno (74,107); tuttavia per questo argomento rimandiamo al capitolo "gestione delle stomie". È pertanto fondamentale per il clinico quantificare il volume delle perdite fecali/stomiche ed osservare i possibili cambiamenti clinici (vomito, distensione intestinale, irritabilità) prima di aumentare la nutrizione orale/enterale (107,111).

In letteratura non è riportata una chiara indicazione per il metodo (bolo o continuo) con il quale effettuare la nutrizione nei pretermine; il bolo potrebbe essere preferibile nonostante ulteriori studi devono essere condotti prima di poter dare un'indicazione definitiva nel pretermine a rischio o meno di insufficienza intestinale (18, 111). L'alimentazione in boli è più fisiologica, stimola la secrezione di enzimi, e nei neonati VLBW aumenta la perfusione splancica rispetto a quella in continuo (112). La somministrazione del latte in "continuo" od anche attraverso l'uso combinato delle due tecniche (continuo/boli) è suggerita da alcuni autori nei neonati con SBS all'inizio della rialimentazione (113,114). Un approccio pratico potrebbe essere quello di iniziare la MEF il prima possibile con latte umano in boli (in continuo dopo resezione chirurgica seguita da boli), aggiungendo al più presto piccoli volumi di latte per via orale. La letteratura riporta che l'utilizzo di un protocollo di rialimentazione standardizzato, già ritenuto utile per la prevenzione della NEC, è associato ad un numero inferiore di giorni per raggiungere il 50% di nutrizione enterale ed un minor sviluppo di "Intestinal Failure Liver Disease" (115).

## Capitolo 13 - Bibliografia

1. Han SM, Hong CR, Knell J, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, Modi BP, Horbar JD, Jaksic T. Trends in incidence and outcomes of necrotizing enterocolitis over the last 12 years: A multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg.* 2020 Jun;55(6):998-1001.
2. Challis P, Källén K, Björklund L, Elfvin A, Farooqi A, Håkansson S, Ley D, Norman M, Normann E, Serenius F, Sävman K, Hellström-Westas L, Um-Bergström P, Ådén U, Abrahamsson T, Domellöf M. Factors associated with the increased incidence of necrotising enterocolitis in extremely preterm infants in Sweden between two population-based national cohorts (2004-2007 vs 2014-2016). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023 Dec 15;109(1):87-93.
3. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, Zurakowski D, Modi BP, Horbar JD, Jaksic T. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg.* 2014 Jun;218(6):1148-55.
4. Hickey M, Georgieff M, Ramel S. Neurodevelopmental outcomes following necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec;23(6):426-432. doi: 10.1016/j.siny.2018.08.005. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30145060.
5. Hu X, Liang H, Li F, Zhang R, Zhu Y, Zhu X, Xu Y. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management. *Pediatr Surg Int.* 2024 Jan 10;40(1):32.
6. Parker MG, Stellwagen LM, Noble L, Kim JH, Poindexter BB, Puopolo KM; Section on breastfeeding, committee on nutrition, committee on fetus and newborn. Promoting Human Milk and Breastfeeding for the Very Low Birth Weight Infant. *Pediatrics.* 2021 Nov;148(5):e2021054272. doi: 10.1542/peds.2021-054272. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34635582. Committee on nutrition; section on breastfeeding; committee on fetus and newborn. Donor Human Milk for the High-Risk Infant: Preparation, Safety, and Usage Options in the United States. *Pediatrics* 2017.
7. Trang S, Zupancic JAF, Unger S, Kiss A, Bando N, Wong S, Gibbins S, O'Connor DL; GTA DoMINO Feeding Group. Cost-Effectiveness of Supplemental Donor Milk Versus Formula for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2018 Mar;141(3):e20170737.
8. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):36-40.
9. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 19;7(7):CD002971.
10. Li R, Ware J, Chen A, Nelson JM, Kmet JM, Parks SE, Morrow AL, Chen J, Perrine CG. Breastfeeding and post-perinatal infant deaths in the United States, A national prospective cohort analysis. *Lancet Reg Health Am.* 2022 Jan;5:100094.
11. Strobel NA, Adams C, McAullay DR, Edmond KM. Mother's Own Milk Compared With Formula Milk for Feeding Preterm or Low Birth Weight Infants: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics.* 2022 Aug 1;150(Suppl 1):e2022057092D.
12. Blanco CL, Hair A, Justice LB, Roddy D, Bonagurio K, Williams PK, Machado D, Marino BS, Chi A, Takao C, Gordon EE, Ashrafi A, Cacho N, Pruetz JD, Costello JM, Cooper DS; Cardiac Neonate Nutrition Study Group. A Randomized Trial of an Exclusive Human Milk Diet in Neonates with Single Ventricle Physiology. *J Pediatr.* 2023 May;256:105-112.e4.
13. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Feb;60(1):49-74.
14. Gopalakrishna KP, Macadangdang BR, Rogers MB, Tometich JT, Firek BA, Baker R, Ji J, Burr AHP, Ma C, Good M, Morowitz MJ, Hand TW. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Nat Med.* 2019 Jul;25(7):1110-1115.

15. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*. 2020 Apr 9;12(4):1039.
16. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol*. 2009 Jan;29(1):57-62.
17. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, Bertino E, Gaya A, Gebauer C, Grovslien A, Moro GE, Weaver G, Wesolowska AM, Picaud JC. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr*. 2019 Mar 22;7:76.
18. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, Gerasimidis K, van Goudoever JB, Haiden N, Iacobelli S, Johnson MJ, Meyer S, Mihatsch W, de Pipaon MS, Rigo J, Zachariassen G, Bronsky J, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Norsal L, Verduci E, Domellöf M. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):248-268.
19. Adhisivam B, Kohat D, Tanigasalam V, Bhat V, Plakkal N, Palanivel C. Does fortification of pasteurized donor human milk increase the incidence of necrotizing enterocolitis among preterm neonates? A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Oct;32(19):3232-3237.
20. Adamkin DH. Use of human milk and fortification in the NICU. *J Perinatol*. 2023 May;43(5):551-559.
21. Rochow N, Fusch G, Choi A, Chessell L, Elliott L, McDonald K, Kuiper E, Purcha M, Turner S, Chan E, Xia MY, Fusch C. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):1001-7.
22. Rochow N, Fusch G, Ali A, Bhatia A, So HY, Iskander R, Chessell L, El Helou S, Fusch C. Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2021 Jan;40(1):54-63.
23. Arslanoglu S, Bertino E, Coscia A, Tonetto P, Giuliani F, Moro GE. Update of adjustable fortification regimen for preterm infants: a new protocol. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Jul-Sep;26(3 Suppl):65-7.
24. Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol*. 2017 Jul;37(7):827-833.
25. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD000504. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD000504.
26. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD000504.
27. Sallakh-Niknezhad A, Bashar-Hashemi F, Satarzadeh N, Ghojzadeh M, Sahnazarli G. Early versus Late Trophic Feeding in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Iran J Pediatr*. 2012 Jun;22(2):171-6.
28. Young L, Oddie SJ, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jan 20;1(1):CD001970.
29. Dorling J, Abbott J, Berrington J, Bosiak B, Bowler U, Boyle E, Embleton N, Hewer O, Johnson S, Juszcak E, Leaf A, Linsell L, McCormick K, McGuire W, Omar O, Partlett C, Patel M, Roberts T, Stenson B, Townend J; SIFT Investigators Group. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2019 Oct 10;381(15):1434-1443.
30. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 8:CD001241.
31. Viswanathan S, Merheb R, Wen X, et al. Standardized slow enteral feeding protocol reduces necrotizing enterocolitis in micropremies. *J Neonatal Perinatal Med* 2017; 10:171.



32. OuYang X, Yang CY, Xiu WL, Hu YH, Mei SS, Lin Q. Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age  $\leq 32$  weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. *Int Breastfeed J.* 2021 Aug 21;16(1):59.
33. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 7;9(9):CD011921.
34. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, Easley KA, Josephson CD. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA.* 2016 Mar 1;315(9):889-97.
35. Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD. Anemia, red blood cell transfusions, and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2018 Feb;27(1):47-51.
36. Rose AT, Saroha V, Patel RM. Transfusion-related Gut Injury and Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2020 Jun;47(2):399-412.
37. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding Feeds and Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2017 Sep 15;8(5):764-769.
38. Bajaj M, Lulic-Botica M, Hanson A, Natarajan G. Feeding during transfusion and the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol.* 2019 Apr;39(4):540-546.
39. Yeo KT, Kong JY, Sasi A, Tan K, Lai NM, Schindler T. Stopping enteral feeds for prevention of transfusion-associated necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 28;2019(10):CD012888.
40. Gale C, Modi N, Jawad S, Culshaw L, Dorling J, Bowler U, Forster A, King A, McLeish J, Linsell L, Turner MA, Robberts H, Stanbury K, van Staa T, Juszcak E. The WHEAT pilot trial-Withholding Enteral feeds Around packed red cell Transfusion to prevent necrotising enterocolitis in preterm neonates: a multicentre, electronic patient record (EPR), randomised controlled point-of-care pilot trial. *BMJ Open.* 2019 Sep 20;9(9):e033543.
41. Hay S, Zupancic JA, Flannery DD, Kirpalani H, Dukhovny D. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):80-91.
42. Gale C, Modi N, Jawad S, Culshaw L, Dorling J, Bowler U, Forster A, King A, McLeish J, Linsell L, Turner MA, Robberts H, Stanbury K, van Staa T, Juszcak E. The WHEAT pilot trial-Withholding Enteral feeds Around packed red cell Transfusion to prevent necrotising enterocolitis in preterm neonates: a multicentre, electronic patient record (EPR), randomised controlled point-of-care pilot trial. *BMJ Open.* 2019 Sep 20;9(9):e033543.
43. Martini S, Aceti A, Galletti S, Beghetti I, Faldella G, Corvaglia L. To Feed or Not to Feed: A Critical Overview of Enteral Feeding Management and Gastrointestinal Complications in Preterm Neonates with a Patent Ductus Arteriosus. *Nutrients.* 2019 Dec 27;12(1):83.
44. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, Polin R, Gillam-Krakauer M, Reese J, Mammel M, Couser R, Mulrooney N, Yanowitz TD, Derrick M, Jegatheesan P, Walsh M, Fujii A, Porta N, Carey WA, Swanson JR; Ductus Arteriosus Feed or Fast with Indomethacin or Ibuprofen (DAFFII) Investigators. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2013 Aug;163(2):406-11.
45. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, Theriaque D, Li N, Sharma R, Hudak M, Neu J. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6(6):e20647. doi: 10.1371/journal.pone.0020647. Epub 2011 Jun 6. PMID: 21674011; PMCID: PMC3108958.
46. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, Gregory KE, Kroll JS, McMurtry V, Ferris MJ, Engstrand L, Lilja HE, Hollister EB, Versalovic J, Neu J. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017 Mar 9;5(1):31.
47. Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, Hynan LS, Sánchez PJ. Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2018 Dec;203:62-67.

48. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 1999 Summer;3(4):197-202.
49. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, Tsao LY, Chen CH, Su BH. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008 Oct;122(4):693-700.
50. Guthmann F, Arlettaz Mieth RP, Bucher HU, Bühler C. Short courses of dual-strain probiotics appear to be effective in reducing necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr.* 2016 Mar;105(3):255-9.
51. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, Shamir R; ESPGHAN Working Group for Probiotics, Prebiotics & Committee on Nutrition. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Jul;67(1):103-122.
52. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 10;(4):CD005496. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 15;10:CD005496.
53. Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology.* 2016;109(2):105-12.
54. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):467-480.
55. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, Aceti A. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Jan 9;13(1):192.
56. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jul 26;7(7):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub6. PMID: 37493095; PMCID: PMC10370900.
57. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2006;148:300-305.
58. Powis MR, Smith K, Rennie M, Halliday D, Pierro A. Characteristics of protein and energy metabolism in neonates with necrotizing enterocolitis—a pilot study. *J Pediatr Surg.* 1999;34:5-10.
59. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37:2309-2343.
60. Neu, J.; Walker, W.A. Necrotizing enterocolitis. *NEJM.* 2011;364:255-264.
61. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, Gerasimidis K, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Lapillonne A, Norsa L, Verduci E, Domellöf M. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN.* 2021;73:274-289.
62. Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000;27:1-22. doi: 10.1016/S0095-5108(05)70004-x.
63. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A. Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2004; 39:898-901. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.02.005
64. Eaton S, De Coppi P, Pierro A. Fluid, Electrolyte and Nutritional Support of the Surgical Neonate. In: Losty P, Flake A, Rintala R, Hutson J, Iwai N. *Rickham's Neonatal Surgery.* London, 2018.
65. Christian VJ, Polzin E, Welak S. Nutrition Management of Necrotizing Enterocolitis. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(4):476-482.

66. Guiducci S, Duci M, Moschino L, Meneghelli M, Fascetti Leon F, Bonadies L, Cavicchiolo ME, Verlato G. Providing the Best Parenteral Nutrition before and after Surgery for NEC: Macro and Micronutrients Intakes. *Nutrients*. 2022;14(5):919.
67. Feng, H.; Zhang, T.; Yan, W.; Lu, L.; Tao, Y.; Cai, W.; Wang, Y. Micronutrient deficiencies in pediatric short bowel syndrome: a 10-year review from an intestinal rehabilitation center in China. *Pediatric Surgery International*. 2020;36:1481-1487.
68. Youssef NN, Mezoff AG, Carter BA, Cole C R. Medical update and potential advances in the treatment of pediatric intestinal failure. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(3):243-252.
69. Cakir M, Mungan I, Karahan C, Can G, Okten A. Necrotizing enterocolitis increases the bone resorption in premature infants. *Early Human Development*. 2006;82:405-409.
70. Magnusson A, Ahle M, Andersson RE, Swolin-Eide D, Elfvin A. Increased risk of rickets but not fractures during childhood and adolescence following necrotizing enterocolitis among children born preterm in Sweden. *Pediatric Research*. 2019;86: 100-106. doi: 10.1038/s41390-019-0390-z.
71. Ou J, Courtney C M, Steinberger AE, Tecos M E, Warner BW. Nutrition in Necrotizing Enterocolitis and Following Intestinal resection. *Nutrients* 2020;12(2):520.
72. Olieman J, Kastelijm W. Nutritional Feeding Strategies in Pediatric Intestinal Failure. *Nutrients*. 2020;12 (1), 177.
73. Brindle ME, McDiarmid C, Short K, Miller K, MacRobie A, Lam JYK, Brockel M, Raval MV, Howlett A, Lee KS, Offringa M, Wong K, de Beer D, Wester T, Skarsgard ED, Wales PW, Fecteau A, Haliburton B, Goobie SM, Nelson G. Consensus Guidelines for Perioperative Care in Neonatal Intestinal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg* 2020;44(8):2482-249.
74. Norsa L, Goulet O, Alberti D, DeKooning B, Domellöf M, Haiden N, Hill S, Indrio F, Köglmeier J, Lapillonne A, Luque V, Moltu SJ, Saenz De Pipaon M, Savino F, Verduci E, Bronsky J. Nutrition and Intestinal Rehabilitation of Children With Short Bowel Syndrome: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. Part 1: From Intestinal Resection to Home Discharge *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Aug 1;77(2):281-297.
75. Lapillonne A, Matar M, Adleff A, Chbihi M, Kermorvant-Duchemin E, Campeotto F. Use of Extensively Hydrolysed Formula for Refeeding Neonates Postnecrotising Enterocolitis: A Nationwide Survey-Based, Cross-Sectional Study. *BMJ Open*. 2016;6 (7), e008613.
76. Chuang SL, Hayes PJ, Ogundipe E, Haddad M, MacDonald TT, Fell JM. Cow's Milk Protein-Specific T-Helper Type I/II Cytokine Responses in Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20 (1), 45-52.
77. Diamanti A, Fiocchi AG, Capriati T, Panetta F, Pucci, N, Bellucci F, Torre G. Cow's Milk Allergy and Neonatal Short Bowel Syndrome: Comorbidity or True Association? *Eur J Clin Nutr* 2014; 69 (1):102-106
78. Thymann T, Møller HK, Stoll B, Støy ACF, Buddington RK, Bering SB, Jensen BB, Olutoye OO, Siggers RH, Mølbak L., Sangild PT, Burrin DG. Carbohydrate Maldigestion Induces Necrotizing Enterocolitis in Preterm Pigs. *J Physiol Gastrointest*. 2009;297 (6):G1115-G1125.
79. Shulman RJ, Wong WW, Smith EO. Influence of Changes in Lactase Activity and Small-Intestinal Mucosal Growth on Lactose Digestion and Absorption in Preterm Infants. *Am J Clin Nutr*. 2005;81 (2): 472-479.
80. Sondheimer, J. Neonatal short bowel syndrome. In *Neonatal nutrition and metabolism*; Thureen, P.J., Hay, W.W., Editors; Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2006, pp. 492-507.
81. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS, Collier SB, Lo C, Duggan C. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 2001, 139(1), 27-33.
82. Bines JE, Taylor RG, Justice F, Paris MCJ, Sourial M, Nagy E, Emselle S, Catto-Smith AG, Fuller, PJ. Influence of Diet Complexity on Intestinal Adaptation Following Massive Small Bowel Resection in a Preclinical Model. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 (11):1170-1179.

83. Olieman JF, Penning C, IJsselstijn H, Escher JC, Joosten KF, Hulst JM, Tibboel D. Enteral Nutrition in Children with Short-Bowel Syndrome: Current Evidence and Recommendations for the Clinician. *J Acad Nutr Diet.* 2010;110 (3):420-426.
84. Caplan, M. Neonatal necrotizing enterocolitis. Elsevier Mosby In *Neonatal-Perinatal Medicine (Diseases of the Fetus and Infant)*; Martin, R.J., Fanaroff, A.A., Walsh MC, Editors; Philadelphia, Pennsylvania, 2006; pp. 1403-1410.
85. Mayer O, Kerner JA. Management of short bowel syndrome in postoperative very low birth weight infants. *Semin Fetal Neonat M*;2017;22(1):49-56.
86. Roy CC, Groleau V, Bouthillier L, Pineault M, Thibault M, Marchand V. Short Bowel Syndrome in Infants: The Critical Role of Luminal Nutrients in a Management Program. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;39 (7):745-753.
87. Arbra CA, Oprisan A, Wilson DA, Ryan RM, Leshner AP. Time to Reintroduction of Feeding in Infants with Nonsurgical Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2018;53 (6):1187-1191.
88. Bohnhorst B, Müller S, Dördelmann M, Peter CS, Petersen C, Poets C F. Early Feeding after Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *J Pediatr.* 2003;143 (4):484-487.
89. Brotschi B, Baenziger O, Frey B, Bucher HU, Ersch J. Early Enteral Feeding in Conservatively Managed Stage II Necrotizing Enterocolitis Is Associated with a Reduced Risk of Catheter-Related Sepsis. *Journal of Perinatal Medicine.* 2009;37 (6):701-705.
90. CBurdall O, Allin B, Ford K, Gupta A, Lakhoo K, Knight M, Hall NJ; For and on behalf of the BAPS-CASS NEC Collaboration. Association between timing of re-introduction of enteral feeding and short-term outcomes following laparotomy for necrotising enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2022 Jul;57(7):1331-1335
91. Patel EU, Wilson DA, Brennan EA, Leshner AP, Ryan R. M. Earlier Re-Initiation of Enteral Feeding after Necrotizing Enterocolitis Decreases Recurrence or Stricture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Perinatol.* 2020; 40 (11):1679-1687.
92. Hock AM, Chen Y, Miyake H, Koike Y, Seo, S, Pierro A. Initiation of Enteral Feeding After Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(1): 44-50.
93. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3), CD000504.
94. Cronk DR, Ferguson DC, Thompson JS. Malnutrition Impairs Postresection Intestinal Adaptation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24 (2):76-80.
95. Dodge ME, Bertolo RF, Brunton JA. Enteral Feeding Induces Early Intestinal Adaptation in a Parenterally Fed Neonatal Piglet Model of Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36 (2):205-212.
96. Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, Kuebler J, Hoellwarth M, Wijnen R, Tovar J, Pierro A. International Survey on the Management of Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2014;25 (01): 27-33.
97. Itriago E, Trahan KF, Massieu LA, Garg PM, Premkumar MH. Current Practices, Challenges, and Recommendations in Enteral Nutrition After Necrotizing Enterocolitis *Clin Perinatol* 2023 Sep;50(3):683-698.
98. Gillam-Krakauer M, Cochran CM, Slaughter JC, Polavarapu S, McElroy SJ, Hernanz-Schulman M, Engelhardt B. Correlation of abdominal rSO<sub>2</sub> with superior mesenteric artery velocities in preterm infants. *J Perinatol*; 2013;33(8): 609-612.
99. Dani C, Pratesi S, Barp J, Bertini G, Gozzini E, Mele L, Parrini L. Near-infrared spectroscopy measurements of splanchnic tissue oxygenation during continuous versus intermittent feeding method in preterm infants. *JPEN.* 2013; 56(6):652-656.
100. Patel AK, Lazar DA, Burrin, DG, Smith EO, Magliaro TJ, Stark AR, Brandt ML, Zamora IJ, Sheikh F, Akinkuotu AC, Olutoye OO. Abdominal near-infrared spectroscopy measurements are lower in preterm infants at risk for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Crit Care Med* 2014, 15(8), 735-741.



101. Schat TE, Schurink M, van der Laan ME, Hulscher J B, Hulzebos CV, Bos AF, Kooi EM. Near-Infrared Spectroscopy to Predict the Course of Necrotizing Enterocolitis. *PLoS One*.2016;11(5), e0154710.
102. Kuik SJ, Kalteren WS, Mebius MJ, Bos AF, Hulscher JBF, Kooi EMW. Predicting intestinal recovery after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatr Res*. 2020 Apr;87(5):903-909.
103. Jawale N, Prideaux M, Prasad M, Miller M, Rastogi S; for Maimonides Neonatal Group. Plasma citrulline as a biomarker for early diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Am J Perinatol* 2021;38(13):1435-41.
104. Bindi E, Li B, Zhou H, Janssen Lok M, Alganabi M, Angotti R, Pierro A. Mitochondrial DNA: a biomarker of disease severity in necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2020;30(1):85-89.
105. Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, Lichtman S, Lesli Taylor L, Maynor A, Weiner T, Freeman K, Guarisco JL, Wu GY. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome *J Pediatr* 2005;146(4):542-7.
106. Kuik SJ, den Heijer AE, Mebius MJ J.B.F. Hulscher JBF, Bos AF, Kooi EMW. Time to full enteral feeding after necrotizing enterocolitis in preterm-born children is related to neurodevelopment at 2-3 years of age. *Early Hum Dev* 2020;147:105091.
107. Channabasappa N, Girouard S, Nguyen V, Piper H. Enteral Nutrition in Pediatric Short Bowel Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020;35;848-854.
108. Moschino L, Duci M, Fascetti Leon F, Bonadies L, Priante E, Baraldi E, Verlato G. Optimizing Nutritional Strategies to Prevent Necrotizing Enterocolitis and Growth Failure after Bowel Resection. *Nutrients*. 2021; Jan 24;13(2):340.
109. Shores DR, Alaish SM, Aucott SW, Bullard JE, Haney C, Tymann H, Nonyane BAS, Schwarz KB Postoperative Enteral Nutrition Guidelines Reduce the Risk of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Surgical Infants *J Pediatr* 2018 Apr;195:140-147.
110. Amin SC, Pappas C, Iyengar H, Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol*.2013;40(1): 53-68.
111. Goulet, O.; Abi Nader, E.; Pigneur, B.; Lambe, C. Short Bowel Syndrome as the Leading Cause of Intestinal Failure in Early Life: Some Insights into the Management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019, 22(4), 303-329.
112. Bozzetti V, Paterlini G, De Lorenzo P, Gazzolo D, Valsecchi MG, Tagliabue PE. Impact of Continuous vs Bolus Feeding on Splanchnic Perfusion in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Trial. *J Pediatr* 2016;176:86-92.e2.
113. Duggan C P, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. *NEJM*.2017; 377(7): 666-675.
114. Gosselin KB, Duggan C. Enteral nutrition in the management of pediatric intestinal failure *J Pediatr* 2014 Dec;165(6):1085-90.
115. Shakeel F, Newkirk M, Sellers A, Shores DR. Postoperative Feeding Guidelines Improve Outcomes in Surgical Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44(6): 1047-1056.

## Gestione del neonato con enterostomia

Simonetta Costa<sup>1</sup>, Giorgio Raffaele Fava<sup>2</sup>

1. Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma;
2. Chirurgia Pediatrica - UOS Chirurgia Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.
3. I neonati prematuri e a termine, a causa di patologie intestinali congenite o acquisite, possono richiedere il confezionamento di un'enterostomia. L'enterostomia può comportare l'esclusione di significativi segmenti del piccolo intestino, causando una sindrome dell'intestino corto.

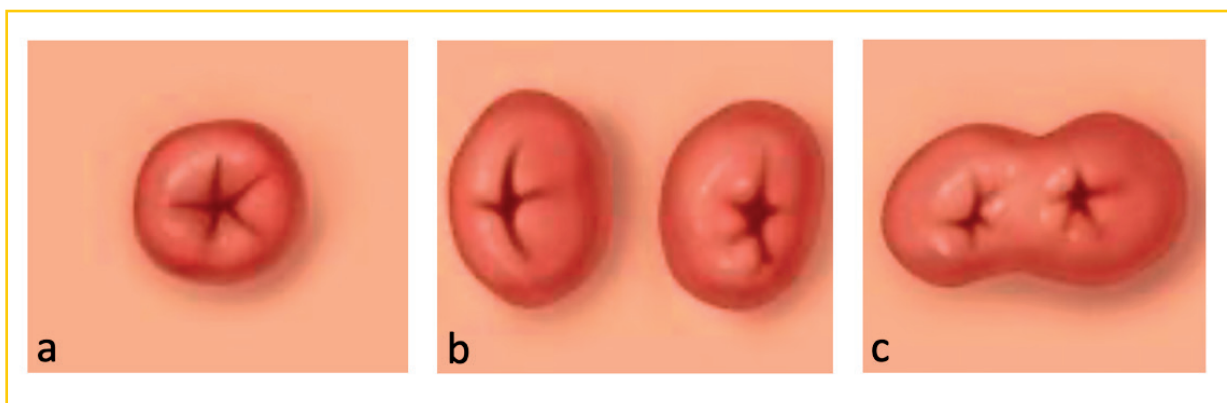
I neonati con enterostomia spesso richiedono una nutrizione parenterale (NP) prolungata, con il rischio di sviluppare epatopatia associata a NP, infezioni correlate all'uso della via infusionale centrale necessaria per la somministrazione di NP e ritardi dello sviluppo neurologico (1,2).

Inoltre, durante le fasi di progressione della nutrizione enterale, questi pazienti sono a rischio di sviluppare disidratazione, squilibrio elettrolitico e scarso accrescimento (3,4).

I tipi di enterostomia che possono essere confezionati sono essenzialmente tre (Figura 1) (5):

- 1. Stoma senza fistola mucosa:** in questo tipo di enterostomia l'estremità distale dell'ansa intestinale prossimale (o ansa afferente, che va dalla bocca all'interruzione dell'intestino) affiora sulla parete addominale come uno stoma e l'ansa intestinale distale (o ansa efferente, che va dall'interruzione dell'intestino all'ano) viene chiusa e lasciata all'interno della cavità addominale (Figura 1a).
- 2. Stoma con fistola mucosa:** in questo tipo di enterostomia sia l'ansa intestinale afferente che quella efferente affiorano sulla parete addominale laddove c'è stata l'interruzione della continuità intestinale. L'ansa afferente affiorerà sulla parete addominale formando lo stoma funzionante e produttivo e l'ansa efferente affiorerà con sulla parete addominale con la fistola mucosa non produttiva (Figura 1b).
- 3. Stoma a loop:** questo tipo di enterostomia viene confezionata senza interrompere la continuità dell'intestino. Un'ansa intestinale viene fatta affiorare sulla parete addominale producendo due aperture, una delle quali sarà produttiva, costituendo l'estremità distale dell'ansa afferente e l'altra sarà improduttiva, costituendo l'estremità dell'ansa efferente. (Figura 1c).

Figura 1: Tipi di enterostomia





### **Sede dell'enterostomia**

In base alla sede di confezionamento, le enterostomie possono essere classificate in stomie alte, quando sono localizzate a livello del digiuno o dell'ileo prossimale, mentre sono definite basse quelle localizzate a livello dell'ileo distale e del colon.

Questa distinzione è molto importante perché le enterostomie alte sono quelle che pongono il neonato a maggior rischio di disidratazione (6).

### **Stoma output**

La quantità di materiale fecale prodotto dallo stoma è definito come "stoma output" (SO).

Una quantità di  $SO \leq 20$  mL/Kg caratterizza le enterostomie basse, mentre uno  $SO > 20$  mL/Kg identifica le enterostomie alte (7). Considerato, però, che la capacità di assorbimento dell'intestino a monte della stomia non dipende soltanto dalla sua lunghezza residua ma anche dalla maturità e dalla capacità funzionale, potremmo avere enterostomie basse con alti SO, soprattutto nell'immediato periodo post-chirurgico. Altre cause di un elevato SO sono le infezioni intestinali e la sindrome da overgrowth batterico. Relativamente alla quantificazione dello SO, che caratterizza le enterostomie alte o comunque le enterostomie ad "alto SO", alcuni autori definiscono tale quantità come  $> 20$  mL/Kg nel neonato a termine e  $> 30$  mL/Kg nel neonato pretermine (5), mentre altri autori definiscono tale quantità come  $> 40$  mL/Kg per i neonati very low birthweight (8,9).

### **Monitoraggi nei neonati con enterostomia**

Al fine di evitare la disidratazione e lo scarso accrescimento, cui i neonati con enterostomia possono andare incontro, è prioritario un corretto monitoraggio clinico che prevede:

1. Controllo giornaliero del peso.
2. L'andamento del peso permette di evidenziare eventuali stati di disidratazione, apporti nutrizionali insufficienti, un possibile malassorbimento calorico e anomalie elettrolitiche, in particolare la carenza di sodio (10).
3. Bilancio idrico giornaliero.
4. È necessario tenere conto dei fluidi in entrata e dei fluidi in uscita, quali SO e diuresi.
5. Sodio urinario settimanale.

Il bilancio del sodio è regolato principalmente a livello renale attraverso il sistema renina angiotensina aldosterone (SRAA). L'escrezione renale di sodio riflette l'assunzione di sodio con la dieta. Una diminuzione dell'assunzione di sodio attiva il SRAA con produzione di aldosterone che aumenta il numero dei canali epiteliali del sodio attivi nel nefrone distale e nei tubuli collettori, aumentando il riassorbimento renale del sodio. Ciò comporta il mantenimento di una sodiemia normale nonostante gli scarsi apporti di sodio con la dieta. In caso di enterostomia, si potrebbe avere uno scarso assorbimento intestinale di sodio (o per i tratti di intestino esclusi o per l'insufficienza intestinale) con conseguente attivazione del SRAA e aumento dell'assorbimento di sodio a livello renale. Una bassa escrezione di sodio nelle urine è quindi in grado di predire precocemente la deplezione di sodio (secondo alcuni autori il cut-off è di 20 mmol/l, secondo altri 30 mmol/l) (11).

- Se sodio urinario  $\geq 20$  mmol/L: l'assunzione di sodio è adeguata, non è necessario aumentare supplementazione;
- Se il sodio urinario è  $< 20$  mmol/L: iniziare o aumentare la supplementazione di sodio di 2 mmol/Kg e continuare monitoraggio del sodio settimanalmente (5).

### **Tipo di latte**

1. Il latte umano (LU) è l'alimento di prima scelta per la rialimentazione del neonato con enterostomia (12). Il LU contiene una serie di fattori di supporto per il microbiota intestinale e il sistema immunitario, come gli oligosaccaridi, i batteri vivi, i nucleotidi, l'immunoglobulina A, il fattore di crescita epidermico e i leucociti (13,14). In assenza del latte fresco della propria madre, il LU di banca rappresenta la seconda scelta (12).
2. Se il LU non è disponibile, per i neonati pretermine sono consigliate formule pretermine con una densità calorica più elevata, una ridotta concentrazione di lattosio e un'augmentata concentrazione di trigliceridi a media (MCT) e lunga (LCT) catena. Ai neonati a termine invece dovrebbero essere somministrate formule a termine (15).
3. Se le formule pretermine e a termine non sono ben tollerate, come dimostrato da una persistenza di un elevato SO che non permette la progressione dell'alimentazione enterale, le formule estensivamente idrolizzate (EHF) possono essere prese in considerazione. Queste ultime hanno il vantaggio di contenere peptidi corti, meglio assorbiti, nonché MCT (15-17).
4. Le formule a base di aminoacidi (AABF) sono da prendere in considerazione in caso di allergia o di intolleranza agli idrolizzati di proteine del latte (15-17).

### **Inizio della nutrizione enterale (NE)**

Non sono attualmente disponibili trial randomizzati su quando iniziare la NE e sulla velocità di incremento nei neonati con enterostomia. Tuttavia, la NE svolge un ruolo fondamentale sia per l'adattamento intestinale, che è un processo fisiologico che determina l'allungamento dell'intestino, sia in lunghezza che in diametro, e favorisce l'iperplasia compensatoria dei villi, sia per la prevenzione delle complicanze correlate all'uso di una NP protratta.

Due metanalisi suggeriscono che l'inizio della rialimentazione entro 5 giorni dalla diagnosi di NEC, non sembra essere associata a esiti avversi, inclusa la recidiva di NEC (18,19), in pazienti con stabilità emodinamica. La maggior parte dei centri inizia la rialimentazione con la canalizzazione della stomia (20). Il ristagno gastrico, invece, in presenza di uno stoma produttivo, non dovrebbe guidare l'inizio della rialimentazione perché non riflette adeguatamente la tolleranza alla NE, poiché l'ipersecrezione gastrica è parte del processo di adattamento intestinale dopo la resezione intestinale (21).

In linea generale, la rialimentazione dovrebbe avvenire il più precocemente possibile, non oltre i 7 giorni dall'intervento chirurgico con una quantità di latte < 20 mL/Kg (15).

### **Progressione della NE**

1. Se  $SO \leq 20$  mL/Kg: continuare la progressione enterale aumentando la NE di 10-20 mL/Kg, in base alla tolleranza alimentare fino al divezzamento della NP.
2. Se  $SO > 20$  mL/Kg: molto probabilmente ci si trova di fronte ad un'enterostomia ad alto SO, pertanto la progressione della NE, al fine di evitare la disidratazione, deve essere regolata considerando l'entità dello SO, la diuresi e la presenza di lesioni peristomali.

Un possibile schema di progressione enterale potrebbe essere il seguente (22):

- Se  $SO \leq 48$  mL/Kg/die, diuresi  $> 2$  mL/Kg/h e assenza di lesioni peristomali: aumentare la NE di 10 mL/Kg/die.
- Se  $SO 48-72$  mL/Kg/die, diuresi  $> 2$  mL/Kg/h e minime lesioni peristomali: continuare la NE senza aumentare la quantità giornaliera.
- $SO$  o  $FO > 72$  mL/Kg/die, diuresi  $< 2$  mL/Kg/h e presenza di lesioni peristomali: ridurre la NE di 10 mL/Kg/die.

Considerare di reintegrare le perdite in eccesso in presenza di SO >48 mL/Kg/die e segni di disidratazione come segue:

- Preparare una soluzione con 10 mmol di cloruro di potassio in 500 mL di soluzione fisiologica
- Calcolare il tempo in cui si è verificata la perdita e sostituire con la stessa velocità mL per mL.

Esempio: se SO è 70 mL/Kg/die, la quantità in eccesso da sostituire è 22 mL/Kg/die.

### **Controindicazioni alla NE nei neonati con enterostomia:**

- Stoma output ematico
- Stoma non produttivo
- Vomito biliare e/o persistente (> 3 episodi in 12 h)
- Distensione addominale patologica
- Sospetto clinico di ostruzione o ileo paralitico
- Segni radiologici che suggeriscono ostruzione o ileo paralitico
- Shock o scarsa perfusione dovuta a insufficienza cardiaca o respiratoria

### **Refeeding della fistola mucosa**

Il refeeding della fistola mucosa (RFM) prevede l'introduzione dell'effluente dallo stoma nella fistola mucosa, al fine di mantenere il percorso fisiologico del contenuto intestinale, nell'attesa dell'intervento chirurgico di ricanalizzazione (23).

Il RFM sembra favorire una riduzione della durata della NP, una minore incidenza di colestasi, un più rapido raggiungimento dell'alimentazione enterale totale e una minore degenza ospedaliera (24).

Prima di eseguire il RFM è auspicabile una valutazione radiologica per valutare la pervietà dell'intestino escluso, da eseguire dopo almeno 4-6 settimane dall'evento acuto in caso di NEC.

La procedura del RFM deve essere eseguita con cautela e rispettando l'asepsi per evitare complicanze quali il sanguinamento o la perforazione intestinale e l'infezione (23, 24).

### **Procedura per il RFM**

Per eseguire il RFM è necessario che la NE sia avviata e che ci sia uno SO >20 mL/Kg.

Materiale occorrente

- Sondino per alimentazione enterale 6 o 8 Fr
- Gel lubrificante (se il sondino non è lubrificato)
- Siringa per alimentazione enterale
- Contenitore sterile per raccogliere il materiale effluente dallo stoma
- Camice e guanti sterili
- Cerotti e medicazioni

Preparazione

- Valutare il trofismo della stomia e della fistola mucosa e lo stato di salute della cute peristomale
- Lavarsi le mani e indossare guanti e camice sterile
- Porre il neonato in posizione supina, assicurandosi che non si freddi.
- Un assistente dovrebbe essere presente per contenere e confortare il bambino (analgo-sedazione non farmacologica)
- Posizionare tutta l'attrezzatura necessaria su un carrello in acciaio inossidabile pulito
- Gli articoli estranei devono essere rimossi dall'incubatrice per prevenire la contaminazione.

## Refeeding

- Inserire il sondino enterale lubrificato nella fistola mucosa fino a 2 cm di profondità
- Fissare il sondino sulla cute addominale con cerotti sterili
- Coprire la fistola con una garza grassa
- Raccogliere il materiale effluente dallo stoma nella siringa enterale
- Collegare la siringa al sondino enterale
- Non riciclare materiale fecale prodotto più di 4 ore prima della procedura.
- Infusione lenta (1 mL/min) per ridurre al minimo il rischio di dumping syndrome

## Capitolo 14 - Bibliografia

1. Roorda D, Königs M, Eeftinck Schattenkerk L, van der Steeg L, van Heurn E, Oosterlaan J. Neurodevelopmental outcome of patients with congenital gastrointestinal malformations: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(6):635-642.
2. Caporilli C, Gianni G, Grassi F, Esposito S. An Overview of Short-Bowel Syndrome in Pediatric Patients: Focus on Clinical Management and Prevention of Complications. *Nutrients.* 2023;15(10):2341. Published 2023 May 17. doi:10.3390/nu15102341
3. Bethell G, Kenny S, Corbett H. Enterostomy-related complications and growth following reversal in infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(3):F230-F234.
4. Chong C, van Druuten J, Briars G, et al. Neonates living with enterostomy following necrotising enterocolitis are at high risk of becoming severely underweight. *Eur J Pediatr.* 2019;178(12):1875-1881.
5. Morris G, Cosgrove M, Abhyankar A. Guideline for the management of a baby with a stoma. *Wales Neonatal Network Guideline. Review update February 2019*
6. Gardner VA, Walton JM, Chessell L. A case study utilizing an enteral refeeding technique in a premature infant with short bowel syndrome. *Adv Neonatal Care.* 2003;3(6):258-271.
7. Crealey M, Walsh M, Awadalla S, Murphy JF. Managing newborn ileostomies. *Ir Med J.* 2014;107(5):146-148.
8. Wessel JJ, Kocoshis SA. Nutritional management of infants with short bowel syndrome. *Semin Perinatol.* 2007;31(2):104-111.
9. Mayer O, Kerner JA. Management of short bowel syndrome in postoperative very low birth weight infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(1):49-56.
10. Mansour F, Petersen D, De Coppi P, Eaton S. Effect of sodium deficiency on growth of surgical infants: a retrospective observational study. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(12):1279-1284.
11. Pedersen AKN, Rud C, Wilkens TL, et al. A Single Urine Sodium Measurement May Validly Estimate 24-hour Urine Sodium Excretion in Patients With an Ileostomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(2):246-255.
12. Brindle, M. E.; McDiarmid, C.; Short, K.; Miller, K.; MacRobie, A.; Lam, J. Y. K.; Brockel, M.; Raval, M. V.; Howlett, A.; Lee, K.-S.; Offringa, M.; Wong, K.; de Beer, D.; Wester, T.; Skarsgard, E. D.; Wales, P. W.; Fecteau, A.; Haliburton, B.; Goobie, S. M.; Nelson, G. Consensus Guidelines for Perioperative Care in Neonatal Intestinal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS  $\mathcal{A}$ E) Society Recommendations. *World J Surg* 2020;44(8):2482-2492.
13. Yi DY, Kim SY. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients.* 2021;13(9):3094. Published 2021 Sep 2.
14. Moubareck CA. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients.* 2021;13(4):1123. Published 2021 Mar 29.
15. Christian VJ, Polzin E, Welak S. Nutrition Management of Necrotizing Enterocolitis. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(4):476-482.

16. Goulet O, Abi Nader E, Pigneur B, Lambe C. Short Bowel Syndrome as the Leading Cause of Intestinal Failure in Early Life: Some Insights into the Management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019 Jul;22(4):303-329.
17. Norsa L, Goulet O, Alberti D, et al. Nutrition and Intestinal Rehabilitation of Children With Short Bowel Syndrome: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. Part 1: From Intestinal Resection to Home Discharge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77(2):281-297.
18. Hock AM, Chen Y, Miyake H, Koike Y, Seo S, Pierro A. Initiation of enteral feeding after necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2018;28:44-50.
19. Patel EU, Wilson DA, Brennan EA, Leshner AP, Ryan RM. Earlier re- initiation of enteral feeding after necrotizing enterocolitis decreases recurrence or stricture: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2020;40:1679-87.
20. Verlato G, Hill S, Jonkers-Schuitema C, et al. Results of an International Survey on Feeding Management in Infants With Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(5):647-653.
21. Hyman PE, Everett SL, Harada T. Gastric acid hypersecretion in short bowel syndrome in infants: association with extent of resection and enteral feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5(2):191-197.
22. Gosselin KB, Duggan C. Enteral nutrition in the management of pediatric intestinal failure. *J Pediatr.* 2014 Dec;165(6):1085-90.
23. Gardner VA, Walton JM, Chessell L. A case study utilizing an enteral refeeding technique in a premature infant with short bowel syndrome. *Adv Neonatal Care.* 2003;3(6):258-271.
24. Solís-García G, Jasani B. Mucous fistula refeeding in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023;108(5):523-529.

## Management a medio e lungo termine del neonato con sindrome dell'intestino corto (SBS)

Nadia Liotto<sup>1</sup>, Laura Morlacchi<sup>2</sup>, Federica Natalizio<sup>3</sup>, Maria Elisabetta Baldassarre<sup>4</sup>

1. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,
2. S.C. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, ASST dei Sette Laghi - Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale "F. Del Ponte", Varese;
3. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari;
4. Dipartimento interdisciplinare di Medicina - Sezione di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari.

### INSUFFICIENZA INTESTINALE

L'insufficienza intestinale cronica (IF) è una condizione rara che può essere definita come la riduzione della massa intestinale o la mancata capacità dell'intestino di assorbire adeguatamente fluidi e nutrienti e di garantire quindi l'omeostasi, la crescita e lo sviluppo dell'individuo (1). Alcuni autori hanno proposto quale fattore determinante per la definizione di IF la dipendenza da nutrizione parenterale (NP) per un periodo superiore a 90 giorni.

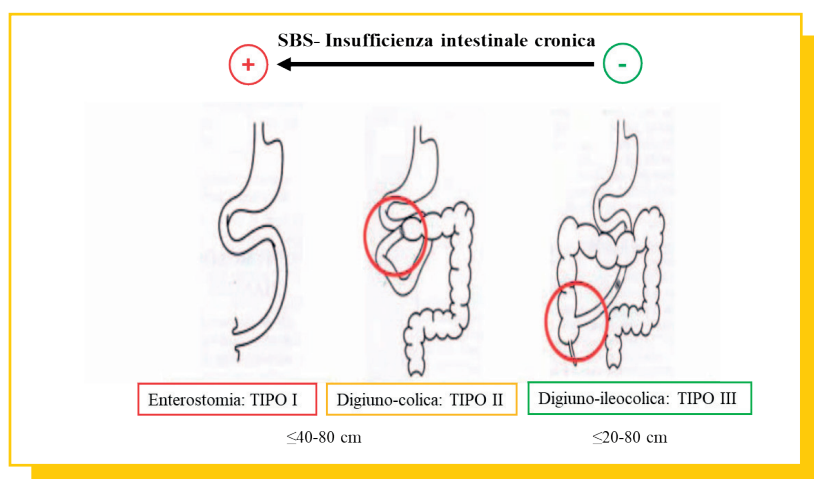
La causa principale dell'IF nel bambino è la sindrome da intestino corto (SBS) conseguente ad una resezione intestinale in epoca neonatale. La SBS colpisce circa 24.5/100.000 nati vivi/anno con un'incidenza inversamente proporzionale all'età gestazionale e al peso alla nascita (2,3).

Tra le principali cause di resezione la più comune è l'enterocolite necrotizzante seguita dalle seguenti cause: volvolo intestinale, gastroschisi complicata da aree di necrosi, atresia intestinale, intestino corto congenito, agangliosi colica totale/morbo di Hirschprung esteso al piccolo intestino (4)

La severità della SBS è determinata dalla lunghezza dell'intestino residuo in seguito alla resezione. Recentemente sono stati rivisti i criteri di gravità sulla base del tipo di resezione, della presenza di valvola ileo-cecale, della presenza del colon e dello sviluppo di complicanze quali insufficienza epatica correlata a IF (5).

La presenza di una enterotomia di tipo 1 si associa a un maggior rischio di sviluppare IF rispetto al tipo 3 (vedi figura 1).

Figura 1. Rischio di insufficienza intestinale cronica. Modificato da Duggan C and Jaksic T (6).

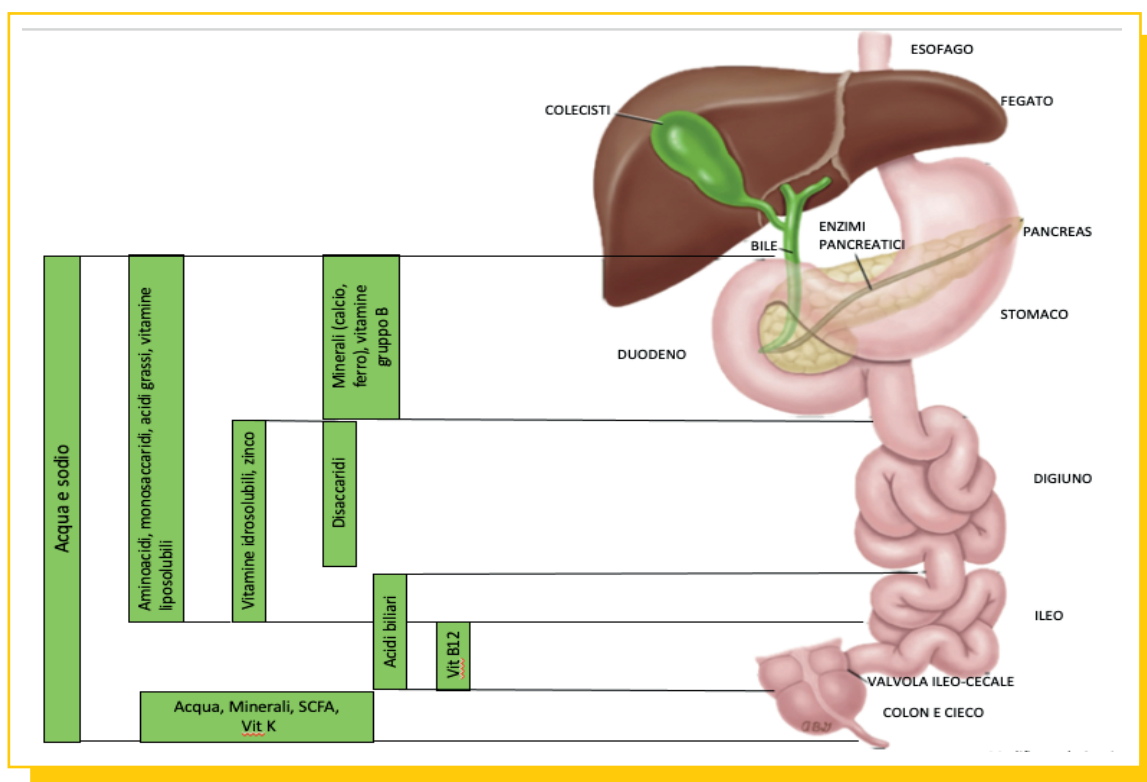




L'estensione del tratto di intestino sottoposto a resezione determina l'entità del rischio di deficit nutrizionale derivante (Figura 2). L'intestino tenue è la porzione deputata all'assorbimento di lipidi, proteine e carboidrati. Un'insufficienza duodeno-digiunale, oltre che malassorbimento di macronutrienti, determinerà scarso assorbimento di calcio, ferro e vitamine del gruppo B. Se è compromesso l'ileo sarà inficiato l'assorbimento della vitamina B12, dei sali biliari e delle vitamine liposolubili.

Resezioni a carico del colon, invece, determineranno alterazioni dell'assorbimento di acqua e sali minerali (6).

**Figura 2. Nutrienti e sede di assorbimento. Modificato da Mayer O and Kerner JA (7)**



La nutrizione parenterale ha migliorato l'outcome dei neonati che, a causa dell'insufficienza intestinale, non possono essere alimentati per via enterale. I fabbisogni nutrizionali dei neonati sono molto alti e le riserve energetiche molto basse; pertanto, la NP gioca un ruolo chiave nel garantire un adeguato sviluppo e accrescimento durante il periodo post-operatorio. Questa modalità di nutrizione però, associata alla condizione di insufficienza intestinale, pone il paziente a rischio di numerose complicanze sia nel breve che nel lungo termine e richiede una gestione particolarmente attenta ed accurata (8).

## **ADATTAMENTO INTESTINALE**

L'alimentazione enterale deve essere ripresa il più precocemente possibile, non appena il neonato si è stabilizzato: la presenza di nutrienti stimola infatti l'adattamento intestinale, vale a dire i cambiamenti strutturali e funzionali dell'intestino residuo necessari ad un miglioramento dell'assorbimento intestinale dopo una resezione chirurgica. Tra i tratti intestinali residui, il tenue (in particolare l'ileo) è quello che mostra una maggiore capacità di adattamento (9).

Il processo di adattamento intestinale può durare anni e può essere determinato da diversi fattori. È

stato dimostrato, per esempio, che i neonati prematuri presentano una potenziale crescita intestinale maggiore rispetto ai nati a termine e che la possibilità di raggiungere l'adattamento è maggiore se la resezione intestinale è avvenuta nelle epoche precoci della vita. Esistono poi, delle condizioni anatomiche di intestino residuo che costituiscono fattori prognostici positivi di adattamento (quali ad esempio la presenza di colon residuo o della valvola ileo cecale) o negativi (quali la presenza di intestino residuo disfunzionale, la presenza del digiuno quale parte del tenue residua e le resezioni intestinali occorse dopo il primo anno di età) (5).

È stato dimostrato che la nutrizione enterale esercita un ruolo chiave nella promozione dell'adattamento intestinale. La presenza di nutrienti nel lume intestinale stimola il suo adattamento tramite modifiche strutturali e funzionali dell'intestino residuo che prevedono da un lato l'iperplasia e la neoangiogenesi responsabili della dilatazione e dell'allungamento, dall'altro la riduzione del tempo di transito intestinale legato alla accelerazione dell'assorbimento dei nutrienti. I nutrienti assunti per via enterale, infatti, promuovono la produzione di secrezioni pancreatico-biliari e di fattori umorali e favoriscono cambiamenti istologici e anatomici con conseguente miglioramento del transito e dell'assorbimento. Sono stati condotti studi per valutare se la qualità dei nutrienti assunti possa modulare l'adattamento. Per quanto concerne le proteine non vi è evidenza che una dieta a base di proteine idrolizzate sia più vantaggiosa rispetto all'assunzione di proteine intere in quanto può aumentare il carico osmotico endoluminale (10, 11).

Per quanto riguarda i carboidrati, invece, è stato osservato che i disaccaridi hanno un maggior effetto trofico rispetto ai monosaccaridi e che piccole quantità di lattosio favoriscono la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), che concorrono al trofismo dei villi digiunali e sulla mucosa intestinale (12). È stato inoltre osservato che il sodio butirato, prodotto endogeno del microbiota intestinale, o supplementato con la dieta, ha marcati effetti trofici sulle cellule digiunali e ileali probabilmente mediati dalla stimolazione del rilascio del glucagon-like peptide-2 (GLP-2) (13).

Sembra che i lipidi abbiano un ruolo preponderante rispetto alle proteine e ai carboidrati grazie al loro elevato potere energetico. Gli acidi grassi a catena lunga, poi, grazie al loro prolungato tempo di transito intestinale, hanno un ruolo nella stimolazione della produzione di GLP-2 (14).

Il raggiungimento dell'adattamento intestinale può essere dimostrato dal mantenimento di una crescita regolare e di una omeostasi metabolica nonostante la riduzione progressiva degli apporti forniti tramite NP. Al fine di standardizzare e meglio comprendere le fasi dell'adattamento intestinale sono stati proposti degli "score" di dipendenza da NP che mettono in relazione gli apporti parenterali assunti con il fabbisogno calorico a riposo (resting energy expenditure, REE). È stato infatti suggerito che un indice di dipendenza da NP inferiore al 40% del REE possa orientare verso lo svezzamento del paziente dalla NP (15-17).

La prospettiva di dipendenza dalla NP è stata messa in relazione anche al valore di citrullina plasmatica che fisiologicamente aumenta progressivamente nei soggetti svezzati dalla NP. Esiste, infatti, una correlazione inversa tra l'indice di dipendenza dalla NP e la citrullinemia plasmatica (18)

In concomitanza all'assunzione di nutrienti per via enterale è stato osservato un possibile ruolo di alcuni farmaci nel favorire l'adattamento intestinale. Negli ultimi anni l'utilizzo del teduglutide, polipeptide analogo del GLP-2, dapprima nella popolazione adulta e poi nella popolazione pediatrica, sembra svolgere un ruolo facilitante la riduzione della dipendenza da NP (19).

## **NUTRIZIONE ENTERALE**

È importante mantenere sempre, anche con quantitativi minimi di latte per suzione, le competenze

alimentari (suzione e deglutizione) perché, se non stimolate, tali capacità possono venire meno, con conseguente sviluppo anche di avversione verso il cibo (20).

La quota assunta per via enterale va aumentata gradualmente e progressivamente, soprattutto nei casi di maggiore insufficienza intestinale.

Può esser utile valutare la possibilità di una modalità di alimentazione enterale continua, almeno nelle ore notturne perché potrebbe associarsi a maggiori benefici in termini di assorbimento di nutrienti, motilità duodenale, efficienza energetica (6).

A loro volta, i pasti frazionati forniscono invece una maggiore stimolazione ormonale paracrina all'adattamento intestinale (21).

Il latte materno è l'alimento ideale per i neonati con IF ed è quindi sempre da considerare la prima scelta anche per questi piccoli pazienti perché contiene fattori di crescita, ormoni, nucleotidi ed immunoglobuline, in grado di promuovere l'adattamento intestinale, la crescita intestinale e stimolare migliori difese immunitarie (22).

In assenza del latte materno, il tipo di latte da utilizzare per la ripresa della nutrizione enterale può variare in base alla tolleranza, all'entità della resezione effettuata e alla eventuale presenza di severa colestasi o presenza di stomie (22).

In caso di disponibilità, può essere preso in considerazione l'utilizzo del latte umano di banca, almeno per le fasi iniziali della rialimentazione (7).

Nel caso in cui non si abbia latte materno disponibile non vi è accordo basato sulle evidenze sul tipo di latte da utilizzare per la nutrizione enterale dei neonati con insufficienza intestinale conseguente a resezione.

Le evidenze della letteratura suggeriscono di utilizzare formule standard con proteine intere per neonato pretermine/a termine e, in caso d'intolleranza a queste, di passare a formule con proteine idrolisate (23). Le proteine intere potrebbero svolgere un ruolo utile nella promozione dell'adattamento intestinale; le formule con proteine idrolisate però, oltre ad essere più tollerate rispetto a quelle con proteine intere, hanno anche il vantaggio di contenere una maggiore componente di acidi grassi a media catena e un minore quantitativo di lattosio, caratteristica utile nei casi complicati da steatorrea e colestasi.

Alcuni suggeriscono di iniziare da subito con formule elementari aminoacidiche, sia per favorire l'assorbimento sia perché questi neonati sono a maggior rischio di gastroenteropatie eosinofile e allergia/intolleranza alle proteine del latte vaccino (22, 23).

## **LA CICLIZZAZIONE DELLA NUTRIZIONE PARENTERALE**

Per "ciclizzazione" della NP si intende la somministrazione di NP in un periodo di tempo variabile e inferiore alle 24 ore. Garantire al paziente un intervallo di tempo libero dalla NP è fondamentale al fine di migliorarne la mobilitazione e la qualità della vita (23).

La ciclizzazione contribuisce inoltre a limitare le possibili conseguenze metaboliche (in termini di rischio di danno epatobiliare) derivanti dalla somministrazione continua di nutrienti per via endovenosa. Prerogativa essenziale affinché si possa procedere alla ciclizzazione della NP è la possibilità che il paziente possa assumere una nutrizione enterale, a sua volta promossa dalla sospensione della NP stessa, durante le ore libere dalla NP.

In accordo all'equilibrio metabolico e alla tolleranza del singolo paziente (soprattutto in termini di omeostasi glucidica), l'intervallo libero da NP può essere progressivamente incrementato fino ad ottenere la somministrazione della NP solo durante le ore notturne.

## DIMISSIONE DEL NEONATO CON INSUFFICIENZA INTESTINALE

La condizione di IF non controindica la dimissione ospedaliera di un paziente, anche nei casi in cui sia necessario mantenere la nutrizione artificiale parenterale per lungo tempo.

L'ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) ha redatto le linee guida per la gestione domiciliare del paziente in nutrizione parenterale (24).

Secondo tali linee guida il neonato affetto da IF può essere dimesso con il supporto di nutrizione parenterale se è in condizioni stabili, se è stato inserito un accesso venoso centrale stabile e se si prevede una dipendenza dalla nutrizione parenterale per almeno tre mesi.

Per condizione di stabilità si intende un neonato che presenta crescita regolare e per il quale sia stata avviata una promozione dell'alimentazione enterale (meglio se per via orale) con adeguata tolleranza gastroenterica.

Scopo del mantenimento di un supporto parenterale domiciliare è garantire la sopravvivenza fino all'età adulta, assicurando la migliore qualità di vita possibile. Infatti, è stato dimostrato che la nutrizione parenterale domiciliare è la migliore alternativa ad una ospedalizzazione prolungata, in quanto permette di ridurre il rischio di complicanze (soprattutto di natura infettiva), assicura una crescita adeguata e supporta la promozione dell'adattamento intestinale assicurando la migliore qualità di vita possibile.

I parametri da valutare al fine di determinare la dimissibilità del neonato in nutrizione parenterale domiciliare sono i seguenti:

- presenza di un accesso venoso centrale (CVC) duraturo e stabile
- training adeguato e verificato di almeno due caregivers che siano in grado di occuparsi dell'attacco e dello stacco della nutrizione parenterale in completa asepsi, effettuare la medicazione del CVC e riconoscere i segni precoci di una possibile complicanza
- ciclizzazione della nutrizione parenterale
- stabilità metabolica
- crescita stabile
- tolleranza gastroenterica
- presenza di strumentazione e materiale al domicilio (frigorifero dedicato, sacche, deflussori, pompa infusoriale, kit sterili)
- contatto con le strutture sanitarie territoriali

Una volta raggiunti i criteri di stabilità, le linee guida ESPGHAN raccomandano l'organizzazione di una riunione pre-dimissione con la presenza di tutti i soggetti coinvolti nella cura del paziente (la famiglia, lo staff del centro specialistico, l'infermiere ospedaliero e dell'assistenza domiciliare, il pediatra curante e tutti gli eventuali consulenti coinvolti). Tale riunione deve prevedere la discussione della storia clinica del paziente, le terapie in atto, le strategie di comportamento in caso di urgenze o complicanze e la definizione dei ruoli dei singoli attori coinvolti in modo che la famiglia sappia sempre a chi rivolgersi in caso di necessità.

### Team Multidisciplinare

La nutrizione parenterale domiciliare, in quanto trattamento medico a tutti gli effetti, deve essere prescritta, attuata e monitorata secondo precisi protocolli volti ad assicurarne la sicurezza e l'appropriatezza. Per tale ragione deve essere prescritta e gestita da un centro specializzato in nutrizione artificiale domiciliare.

La gestione di un paziente con insufficienza intestinale cronica deve avvalersi di un team multidisciplinare.

I componenti principali di questo team sono il gastroenterologo pediatra, il chirurgo pediatra, il neonatologo/pediatra, l'infermiere, il dietista, il farmacista e l'assistente sociale; fondamentale è la presenza anche di altre figure di supporto quali il radiologo, il logopedista, l'infettivologo, il chirurgo vascolare e la struttura sanitaria territoriale.

A domicilio, infatti, gli operatori sanitari devono garantire insieme alla famiglia il mantenimento di un ambiente medico sicuro, il rispetto delle norme igieniche e di sterilità nella cura del catetere venoso centrale (CVC), nella preparazione e nella somministrazione delle sacche di NP, il monitoraggio e il controllo delle infezioni e la risoluzione dei possibili problemi che più comunemente possono insorgere. Dovrebbe inoltre essere garantito un supporto costante da parte di un infermiere domiciliare almeno fino al raggiungimento della piena autonomia dei caregivers.

Il team del centro specializzato, in quanto coordinatore della cura del paziente, deve garantire costante reperibilità alla famiglia.

## FOLLOW-UP E POSSIBILI COMPLICANZE

Il follow up del neonato affetto da insufficienza intestinale cronica deve avere lo scopo di promuovere l'adattamento intestinale, di monitorare il soggetto garantendone adeguata qualità di vita e di prevenire l'insorgenza di possibili complicanze correlate alla malattia stessa ma anche alla somministrazione di NP. Per tale ragione, avviata la NP domiciliare e stabilita la modalità di infusione, è importante avviare un follow-up stretto e personalizzato che sarà intenso nelle prime fasi post-dimissione e avverrà successivamente ogni 3-6 mesi, una volta raggiunta la stabilizzazione.

In corso di valutazione, oltre al monitoraggio antropometrico, sarà importante raccogliere un diario alimentare, verificare la corretta somministrazione della NP prescritta e mantenere un costante monitoraggio biochimico e strumentale. Nella tabella 1 sono riassunti i principali accertamenti periodici da prevedere nel corso del follow-up.

**Tabella 1. Schema suggerito per il follow-up del paziente con SBS. Modificata da S. Hill et al. / Clinical Nutrition 37 (2018) 2401e2408**

Intervallo	Valutazioni cliniche	Esami
1-3 mesi	Peso, altezza, circonferenza cranica Esame obiettivo Diario dietetico	Emocromo +F, coagulazione Funzionalità epatica, elettroliti Funzionalità renale Emogasanalisi
6-12 mesi		Dosaggio vitamina A, D, E, B12 Assetto marziale Ecografia addome completo Composizione corporea Densitometria ossea
12 mesi		RX torace per valutazione posizione CVC Ecocardiogramma Ecografia vasi

## Le complicanze

Le principali complicanze meccaniche e infettive sono correlate all'uso del catetere venoso centrale (CVC). Esso difatti può rompersi, dislocarsi od occludersi a causa di trombi o di precipitati lipidici. Frequente è anche l'insorgenza di infezioni locali (flebiti, infezioni del sottocute) o sistemiche (sepsi), nonostante il rispetto delle pratiche di sterilità da parte del personale medico ed infermieristico. Le infezioni catetere correlate (CLABSI) sono la complicanza potenzialmente più seria: sono caratterizzate dall'insorgenza di puntate febbrili all'avvio della somministrazione di NP nel CVC. Tale complicanza necessita di valutazione clinica precoce ed esecuzione di emocoltura da CVC oltre che da sangue periferico e rapido avvio di terapia antibiotica (4).

Le complicanze metaboliche correlate alla somministrazione di NP, soprattutto quelle ad insorgenza immediata o precoce (entro 24-48 h), sono legate alla qualità e alla quantità dei nutrienti. Alterazioni elettrolitiche, iperglicemia, glicosuria, sindrome da refeeding, possono insorgere sia nella fase iniziale che in corso di modifiche delle miscele e richiedono pronte correzioni. Per tali ragioni in questa fase è fondamentale uno stretto monitoraggio clinico presso un centro di riferimento.

Tra le complicanze associate alla somministrazione di NP, temibile è l'insufficienza epatica secondaria alla IF (IFALD), legata in particolare all'uso prolungato della NP. Tale complicanza, a insorgenza multifattoriale, è tipicamente associata all'utilizzo prolungato di emulsioni lipidiche a base di olio di soia (25).

L'IFALD si è ridotta notevolmente negli anni più recenti grazie all'utilizzo di miscele lipidiche composite, contenenti anche olio di pesce, alla riduzione della quota lipidica endovenosa e alla ciclizzazione della NP con la presenza di intervalli di tempo liberi dalla somministrazione di lipidi (24).

Inoltre, un precoce avvio della dieta per via enterale può favorire la contrazione della colecisti ed evitare la stasi. Il trattamento con il metronidazolo, l'acido ursodesossicolico, il fenobarbitale o la colecistochinina possono essere utili in alcuni pazienti con colestasi. (10).

Una delle principali complicanze associate alla fase di rialimentazione e allo svezzamento da NP nella IF è la disbiosi intestinale legata alla alterata crescita batterica nel piccolo intestino (SIBO: small intestine bacterial overgrowth). Le prime manifestazioni cliniche di questa complicanza sono meteorismo e distensione addominale, sintomi da malassorbimento proteico e vitaminico, scarsa crescita o il peggioramento dell'eventuale epatopatia.

Tale complicanza è determinata dalla eccessiva crescita batterica in aree intestinale dilatate e caratterizzate da alterata motilità. La perdita della valvola ileocecale, la terapia prolungata con inibitori di pompa e la presenza di anse residue molto dilatate con scarsa motilità possono essere ulteriori fattori predisponenti ad una eccessiva crescita batterica intestinale a livello dell'intestino tenue.

Ne può conseguire, oltre ad una sindrome da malassorbimento, anche una temibile traslocazione batterica e un quadro di acidosi D-lattica, legata alla produzione batterica di acido D-lattico. Il trattamento della SIBO prevede l'utilizzo di antibiotici e probiotici. In alcuni casi può essere utile avviare dei cicli periodici di terapia antibiotica decontaminante al fine di ridurre il rischio di sepsi ma tale approccio terapeutico non è universalmente condiviso in quanto potrebbe favorire l'insorgenza di resistenze batteriche (26).

Tra le complicanze associate alla fase di adattamento intestinale è necessario annoverare le ulcere perianastomotiche che possono essere legate alla disbiosi intestinale e alla dilatazione delle anse in fase di adattamento. Si manifestano tipicamente con ematochezia (occulta o manifesta) e progressiva anemizzazione. Tale complicanza può presentarsi anche a distanza di molti anni dopo lo svezzamento da NP, motivo per il quale nei pazienti con IF è mandatorio un follow up a lungo termine (27).



## L'APPROCCIO CHIRURGICO

Come già descritto precedentemente, l'adattamento intestinale è caratterizzato da iperplasia della mucosa, allungamento e dilatazione delle anse intestinali. Nel momento in cui si osserva dilatazione intestinale è possibile che in tale tratto la peristalsi sia meno efficace e che si creino dei movimenti antiperistaltici che, con il tempo, possono essere causa di overgrowth batterico, di alterazioni mucosali e ulcere, soprattutto in sede pre-anastomotica.

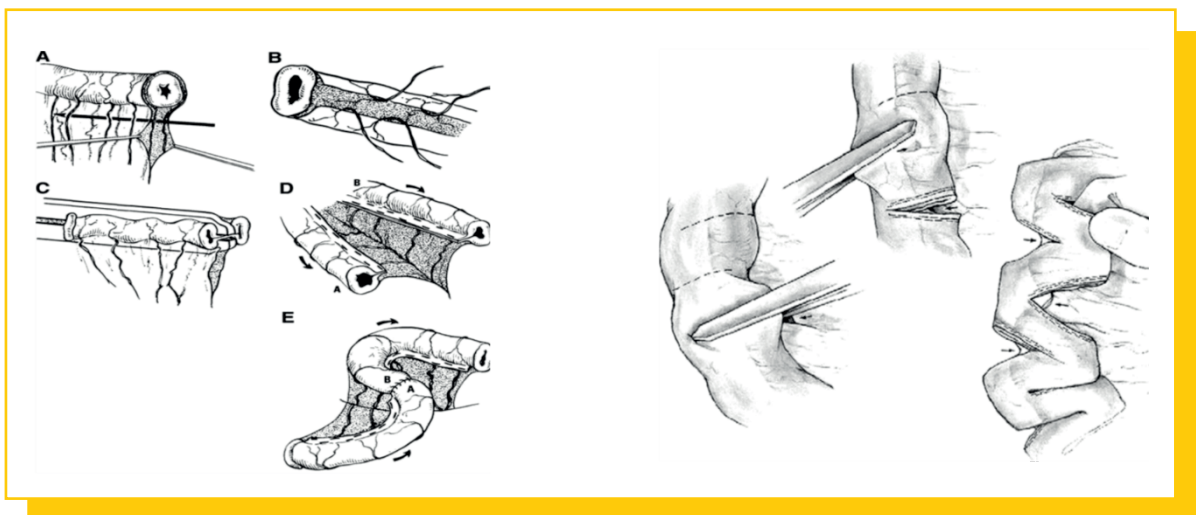
Al fine di favorire l'allungamento intestinale riducendo tale complicanza, sono state utilizzate diverse tecniche chirurgiche con lo scopo di diminuire il diametro del lume intestinale dilatato e di favorire la peristalsi (tapering) o allungandolo (STEP o LILT).

La tecnica tapering consiste in un enteroplastica longitudinale mediante sezione della parete intestinale a tutto spessore o del solo strato sieroso muscolare sul versante antimesenterico. Presenta lo svantaggio di ridurre la superficie assorbente intestinale.

La tecnica STEP (Serial Transverse Enteroplasty Procedure), proposta nei primi anni 2000, consiste nel praticare una serie di piccoli tagli obliqui lungo i lati del tratto d'intestino esistente, che vengono poi suturati con una suturatrice automatica. Il vantaggio di tale tecnica è la relativa semplicità di esecuzione in quanto preserva l'apporto vascolare naturale dell'intestino e non richiede la necessità di eseguire enterotomie, evitando quindi il rischio di contaminazione batterica del cavo peritoneale. Lo svantaggio principale riguarda l'impossibilità di un eventuale nuovo intervento di allungamento nello stesso tratto intestinale interessato dalla procedura.

La tecnica LILT (Longitudinal intestinal lengthening and tailoring), descritta da Bianchi nel 1980, prevede il raddoppio della lunghezza di un segmento intestinale a scapito del diametro, separando la vascolarizzazione più terminale del rispettivo mesentere. Questa tecnica ha lo svantaggio di non aumentare la superficie mucosa assorbente, ma riducendo il calibro intestinale ne migliora la funzionalità (vedi figura 3).

Tali tecniche chirurgiche hanno migliorato l'outcome dell'IF concorrendo, in alcuni casi, allo svezamento dalla NP.



**Figura 3. Tecnica LILT (a sinistra): A: dissezione del mesentere; B: Visualizzazione di due foglietti peritoneali con la propria vascolarizzazione indipendente; C: divisione longitudinale dell'ansa intestinale dilatata; D: emi-anse risultanti; E: anastomosi**

**Tecnica STEP (a destra): Sezione parziale trasversale e perpendicolare all'asse longitudinale ripetuta per tutto il tratto dilatato risultando in un zig-zag. Modificata da G. Ramos-Gonzalez (28)**

In conclusione, il ricorso ad un intervento di allungamento intestinale potrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con:

- dilatazione intestinale, anche secondaria ad adattamento intestinale
- anemizzazione in seguito a ulcere peri-anastomotiche
- impossibilità di raggiungimento dell'autonomia intestinale
- assenza di preesistente o concomitante disordine di motilità (ad es. pseudo-ostruzione intestinale cronica).

## Capitolo 15 - Bibliografia

1. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure, *JPGN*. 2004;38:250-269.
2. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg*. 2004;39:690-695.
3. Abi Nader E, Lambe C, Talbotec C, et al. Outcome of home parenteral nutrition in 251 children over a 14 y period: report of a single center. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1327-1336.
4. Hill S. Practical management of home parenteral nutrition in infancy. *Early Hum Dev*. 2019 Nov;138:104876.
5. Belza C, Fitzgerald K, Silva N, Avitzur Y, Wales PW. Early predictors of enteral autonomy in pediatric intestinal failure resulting from short bowel syndrome: development of a disease severity scoring tool. *J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43:961-969.
6. Duggan C, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. *N Engl J Med* 2017;377:666-75.
7. Mayer O, Kerner JA. Management of short bowel syndrome in postoperative very low birth weight infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Feb;22:49-56.
8. Barclay AR, Beattie LM, Weaver LT, Wilson DC. Systematic review: medical and nutritional interventions for the management of intestinal failure and its resultant complications in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:175-184.
9. Neelis EG, Olieman JF, Hulst JM, de Koning BA, Wijnen RM, Rings EH. Promoting intestinal adaptation by nutrition and medication. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:249-61.
10. Pereira-da-Silva L, Pitta-Grós Dias M, Virella D, Serelha M. Osmolality of elemental and semi-elemental formulas supplemented with nonprotein energy supplements. *J Hum Nutr Diet*. 2008 Dec;21:584-90.
11. Ksiazek J, Piena M, Kierkus J, Lyszkowska M. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet in short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Nov;35:615-8.
12. Goulet O, Olieman J, Ksiazek J, Spolidoro J, Tibboe D, Köhler H, Yagci RV, Falconer J, Grimble G, Beattie RM. Neonatal short bowel syndrome as a model of intestinal failure: physiological background for enteral feeding. *Clin Nutr*. 2013 Apr;32:162-71.
13. Bartholome AL, Albin DM, Baker DH, Holst JJ, Tappenden KA. Supplementation of total parenteral nutrition with butyrate acutely increases structural aspects of intestinal adaptation after an 80% jejunoleal resection in neonatal piglets. *JPEN*. 2004 Jul-Aug;28:210-23.
14. Vanderhoof JA. Short bowel syndrome. *Clin Perinatol*. 1996 Jun;23:377-86.
15. Roggero P, Liotto N, Piemontese P, Menis C, Perrone M, Tabasso C, Amato O, Orsi A, Pesenti N, Leva E, Mosca F. Neonatal intestinal failure: Growth pattern and nutrition intakes in accordance with weaning from parenteral nutrition. *JPEN*. 2023 Feb;47:236-244.
16. Abi Nader E, Lambe C, Talbotec C, Acramel A, Pigneur B, Goulet O. Metabolic bone disease in children with intestinal failure is not associated with the level of parenteral nutrition dependency. *Clin Nutr*. 2021;40:1974-1982.

17. Lambe C, Poisson C, Rocha A, Talbotec C, Goulet O. The NPEI/REE Ratio: a new dependency index in paediatric parenteral nutrition? *Transplantation*. 2017 Jun;101:S77.
18. Proli F, Faragalli A, Talbotec C, Bucci A, Zemrani B, Chardot C, Abi Nader E, Goulet O, Lambe C. Variation of plasma citrulline as a predictive factor for weaning off long-term parenteral nutrition in children with neonatal short bowel syndrome. *Clin Nutr*. 2021 Aug;40:4941-4947.
19. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, Protheroe S, Carter BA, Horslen S, Hu S, Kaufman SS, Mercer DF, Pakarinen MP, Venick RS, Wales PW, Grimm AA. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. *JPEN*. 2020 May;44:621-631.
20. Olieman JF, Penning C, Ijsselstijn H, Escher JC, Joosten KF, Hulst JM, Tibboel D. Enteral nutrition in children with short-bowel syndrome: current evidence and recommendations for the clinician. *J Am Diet Assoc*. 2010 Mar;110:420-6.
21. Rudolph JA, Squires R. Current concepts in the medical management of pediatric intestinal failure *Current Opinion in Organ Transplantation* 2010;15:324-9.
22. Neelis EG, Olieman JF, Hulst JM, de Koning BA, Wijnen RM, Rings EH. Promoting intestinal adaptation by nutrition and medication. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2016;30:249-6
23. Norsa L, Nicastro E, Di Giorgio A, Lacaille F, D'Antiga L. Prevention and Treatment of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Children. *Nutrients*. 2018 May 24;10:664
24. Norsa L, Goulet O, Alberti D, DeKooning B, Domellöf M, Haiden N, Hill S, Indrio F, K glmeier J, Lapillonne A, Luque V, Moltu SJ, Saenz De Pipaon M, Savino F, Verduci E, Bronsky J. Nutrition and Intestinal Rehabilitation of Children With Short Bowel Syndrome: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. Part 1: From Intestinal Resection to Home Discharge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Aug 1;77:281-297.
25. Goulet O, Abi Nader E, Pigneur B, Lambe C. Short bowel syndrome as the leading cause of intestinal failure in early life: some insights into the management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22:303 329.
26. Gutierrez IM, Kang KH, Calvert OE, Johnson VM, Zurakowski D, Kamin D, et al. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth and diagnostic yield of duodenal aspirates in children with intestinal failure: a retrospective review. *J Pediatr Surg* 2012;47:1150-4.
27. Charbit-Henrion F, Chardot C, Ruemmele F, Talbotec C, Morali A, Goulet O, et al. Anastomotic ulcerations after intestinal resection in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:531-6.
28. Ramos-Gonzalez G, Kim HB. Autologous intestinal reconstruction surgery. *Semin Pediatr Surg*. 2018 Aug;27:261-266.

**TERZA PARTE:**  
**Nuove opportunità  
di ricerca**





## La crescita e lo sviluppo del neonato chirurgico

Alessandra Consales<sup>1</sup>, Maria Lorella Gianni<sup>1,2</sup>, Giovanna Verlato<sup>3</sup>

1. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,
2. Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano;
3. UOC TIN Patologia Neonatale, Servizio Dietetica e Nutrizione Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova.

### 1. INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, i progressi nelle competenze chirurgiche e neonatologiche hanno notevolmente migliorato gli outcome a breve termine della chirurgia neonatale, contribuendo alla significativa riduzione della mortalità. Ciò ha portato ad un maggiore interesse verso gli outcome a lungo termine, con particolare attenzione alle possibili implicazioni sulla crescita e lo sviluppo neurologico (Tabella 1), tra loro strettamente interconnessi.

### 2. LA CRESCITA DEL NEONATO CHIRURGICO

L'intervento chirurgico, sebbene necessario, può influenzare significativamente lo sviluppo del neonato. La risposta allo stress chirurgico, caratterizzata dalla secrezione di cortisolo, catecolamine e altri ormoni, può interferire con processi fisiologici fondamentali per la crescita. È stato altresì ipotizzato che, sebbene i neonati sottoposti a intervento chirurgico non diventino ipermetabolici (1), essi debbano i prodotti della sintesi e del catabolismo delle proteine dalla crescita alla riparazione dei tessuti, contribuendo così alla scarsa crescita comunemente osservata in questa popolazione (2). Tuttavia, è spesso complesso distinguere tra il contributo relativo della chirurgia e quello della malattia gastrointestinale sottostante. Va inoltre considerato il possibile impatto di eventuali comorbilità, come l'insufficienza intestinale, il malassorbimento e le complicanze associate all'uso prolungato di nutrizione parenterale (p.es., colestasi, IFALD, CLABSI). Caratteristiche di base del singolo paziente, come prematurità e basso peso alla nascita, contribuiscono anch'esse a determinare gli outcome auxologici in questa popolazione. La scarsa crescita che si riscontra nel neonato chirurgico ha quindi verosimilmente una eziologia multifattoriale, con alcuni aspetti comuni a tutte le patologie chirurgiche e altri specifici delle singole condizioni. Sebbene nella maggior parte delle patologie chirurgiche neonatali la scarsa crescita sembri essere un fenomeno transitorio, confinato alle prime epoche di vita, i tempi di recupero (catch-up growth) possono variare, giustificando programmi di follow-up a lungo termine.

#### 2.1 Non solo quantità, ma anche qualità

In aggiunta alle misure antropometriche tradizionali, come peso e lunghezza, la valutazione della composizione corporea (BC) consente di valutare la qualità della crescita in termini di massa grassa (FM) e massa magra (FFM). Sebbene attualmente siano pochi gli studi condotti sull'argomento, sembra che sottoporsi a chirurgia nel periodo neonatale possa avere un effetto sullo sviluppo della BC. Già nel 2015, De Cunto et al. (3) hanno riportato che i neonati sottoposti a chirurgia per malattie gastrointestinali avevano un contenuto di FM inferiore rispetto ai loro coetanei a 43 settimane di età post-concezionale, nonostante ricevessero più nutrizione parenterale. Più recentemente, uno studio olandese<sup>4</sup> su pazienti sottoposti a chirurgia intestinale neonatale a rischio di insufficienza intestinale ha riscontrato che, a 2 mesi di età corretta, il 18% aveva uno z-score di FM < -2, che si riduceva al 9% a



6 mesi. Al contrario, la quantità di FFM non ha mostrato differenze significative. Non sono inoltre state riscontrate differenze nella BC in base all'età gestazionale (<32 settimane o ≥ 32 settimane), al genere, alla presenza o assenza di enterostomie, alla durata della nutrizione parenterale, alla pregressa NEC e al numero di interventi chirurgici.

## **2.2 La crescita nelle diverse patologie chirurgiche**

### **Atresia esofagea (AE)**

La scarsa crescita è una complicanza frequente nei bambini con AE, soprattutto nei primi anni di vita, favorita dalle frequenti ospedalizzazioni, difficoltà alimentari e complicanze come il reflusso gastroesofageo (RGE) e le stenosi anastomotiche. Studi longitudinali indicano un miglioramento graduale della crescita nel tempo, con riduzione della percentuale di bambini con peso e altezza <10° pc da >40% a 0-2 anni al 10% tra i 16 e i 21 anni (5). Il recupero di peso-per-altezza e altezza è stato osservato rispettivamente a 8 e 12 anni (6).

L'approccio chirurgico può influenzare l'outcome auxologico: la toracosopia è stata associata ad una peggiore crescita in altezza, mentre la toracotomia a valori inferiori di peso per altezza nei primi 2 anni di vita (7). Inoltre, il confezionamento di una esofagostomia è stato associato ad una maggiore frequenza di ritardo di crescita sia ponderale che staturale rispetto all'anastomosi primaria (8). L'associazione tra RGE e scarsa crescita, per quanto supportata dall'evidenza clinica, è ancora oggetto di dibattito in letteratura. Alcuni studi sembrano suggerire piuttosto una correlazione con l'intervento di funduplicatio (6), cui potrebbe conseguire un peggioramento della disfagia. Infine, il basso peso alla nascita e la presenza di altre malformazioni associate (come nel contesto dell'associazione VACTERL) possono essere fattori aggiuntivi che contribuiscono alla scarsa crescita. Tuttavia, la relazione tra tali fattori e la crescita è ancora incerta, a causa dei risultati contrastanti riportati in letteratura (9).

### **Difetti della parete addominale (AWD)**

I bambini con gastroschisi e onfalocele mostrano pattern di crescita distinti fin dall'epoca fetale, sia tra di loro che rispetto alla popolazione sana di riferimento.

Un interessante studio longitudinale finlandese (10) ha riportato le traiettorie di crescita di questi pazienti dalla nascita fino all'adolescenza, confermando dati ottenuti in anni precedenti su coorti più piccole e con follow-up più brevi (11,12). Secondo i dati riportati, i neonati con gastroschisi vanno incontro ad un prolungato deficit di crescita postnatale e, dopo un periodo di recupero, raggiungono stabilmente il peso dei coetanei sani a 5-6 anni nelle femmine e 7-10 nei maschi (10). Per quanto riguarda l'altezza, invece, le femmine raggiungono le coetanee già a 2 anni, mentre i maschi recuperano più tardivamente, intorno agli 11-14 anni (10). Durante la pubertà, in entrambi i sessi il peso inizia ad aumentare linearmente e gli autori riportano un tasso di sovrappeso nel 30% circa dei pazienti in età adolescenziale. È stato ipotizzato che il progressivo recupero della crescita con successivo sbilanciamento verso il sovrappeso sia secondario ad adattamenti metabolici ed endocrini che si verificano in risposta all'ambiente intrauterino e postnatale avversi, secondo l'ipotesi del "thrifty phenotype".

I pazienti con onfalocele, che alla nascita hanno generalmente dimensioni simili o maggiori rispetto ai neonati sani di pari età gestazionale, presentano successivamente una diminuzione dello z-score di peso e lunghezza durante l'infanzia, con lento recupero successivo. Le femmine sono in media più basse delle loro coetanee fino ai 10 anni, mentre i maschi fino almeno ai 15 anni. Quanto al peso, è stato riscontrato che, nonostante lo z-score del peso sia più basso fino all'età puberale, oltre il 25% dei pazienti è sovrappeso in adolescenza.

### ***Ernia diaframmatica congenita (CDH)***

Si ritiene che diversi fattori possano contribuire ai problemi di crescita riscontrati nei pazienti con CDH, inclusi difficoltà nell'alimentazione e metabolismo accelerato dovuto al maggiore lavoro respiratorio. Il rischio di deficit ponderale è particolarmente elevato durante il primo anno di vita, con tassi di prevalenza variabili tra l'8% e il 69% a seconda delle casistiche (13,14). Sebbene alcuni studi abbiano osservato un miglioramento del deficit di crescita già nei primi mesi di vita, altri Autori hanno mostrato che esso persiste fino all'età di 6 anni nel 13.5% dei pazienti, in particolare per l'altezza (15). Valutazioni longitudinali hanno inoltre evidenziato una diminuzione durante il primo anno di vita dello z-score di peso-per-altezza, che rimane inferiore alla norma fino a 5 anni nei pazienti non sottoposti a ECMO e fino a 8 anni nei pazienti trattati con ECMO, con progressivo miglioramento successivo (16). Per di più, anche se si osserva un miglioramento dopo la correzione per l'altezza target, la distanza media dall'altezza target rimane ancora inferiore alla norma all'età di 12 anni in entrambi i gruppi (16). Questo pattern suggerisce una nutrizione generalmente inadeguata durante l'infanzia, evidenziando la necessità di valutazioni ed interventi nutrizionali precoci e continuativi.

### ***Malattia di Hirschsprung***

Negli anni '90, studi condotti su pazienti affetti da malattia di Hirschsprung hanno evidenziato un deficit di crescita sia in peso che in altezza nei primi anni di vita, con successiva tendenza al recupero. L'età media dei pazienti con peso <3° percentile era infatti di 5 anni, mentre quella dei pazienti con peso > 50° percentile di 13. La crescita complessiva risultava in linea con le curve OMS (17). Tuttavia, i pazienti con agangliosi totale del colon hanno mostrato un peggioramento nel tempo, con una percentuale crescente di pazienti con peso e altezza < 2° percentile tra i 5 e i 15 anni (18). Uno studio più recente (19) condotto su bambini nati tra il 2001 e il 2010 ha riportato una crescita soddisfacente nel primo anno di età, più evidente per il peso che per la lunghezza, senza differenze significative tra pazienti con malattia a segmento corto e lungo. Questi risultati offrono la speranza che con il progressivo miglioramento dell'assistenza nutrizionale si riesca a garantire una crescita ottimale anche nelle prime epoche di vita.

### ***Atresia intestinale***

Le traiettorie di crescita dei neonati con atresia intestinale operati in epoca neonatale possono variare in base a diversi fattori, quali il tipo e la gravità dell'atresia, l'entità dell'intervento chirurgico e la presenza di eventuali complicanze post-operatorie o quadri clinici associati. Nella revisione sistematica condotta da Lum Min e colleghi (20), che ha esaminato gli outcome a lungo termine di neonati con ostruzione duodenale congenita, la crescita è risultata normale per la maggior parte dei pazienti seguiti per un periodo compreso tra 3 mesi e 15 anni. Al contrario, nei pazienti operati per atresia digiuno-ileale, Shibuya et al. (21) hanno riscontrato un peso inferiore alla media per età a 24 mesi post-intervento nel 43% dei casi, in apparente contraddizione con precedenti studi che suggerivano un recupero di crescita entro i primi 2 anni di vita. Nel loro studio, il recupero di crescita è risultato correlare con il rapporto tra la lunghezza dell'intestino tenue residuo e la lunghezza dell'intestino tenue prevista per bambini di pari età gestazionale e sesso (RP ratio) (22). Sulla base dei loro risultati, gli autori raccomandano di utilizzare un limite di almeno il 70% di RP ratio, suggerendo che al di sotto di questa soglia vi sia un minore potenziale per il catch-up growth per la ridotta capacità di adattamento intestinale.

### **Enterocolite necrotizzante (NEC)**

Il ritardo di crescita nei neonati affetti da NEC è spesso attribuito al prolungato utilizzo di nutrizione parenterale, al ritardo nell'inizio dell'alimentazione enterale, e a comorbidità quali la colestasi e l'epatopatia associata all'insufficienza intestinale (IFALD), nonché al grado di prematurità e al basso peso alla nascita. Da uno studio condotto utilizzando il database VON (23) è emerso un tasso significativamente più alto di grave deficit di crescita alla dimissione in neonati ELBW con NEC chirurgica rispetto ai controlli, con persistenza di tale deficit a 18-24 mesi nel 28% dei casi. Analogamente, un'analisi multicentrica (24) su neonati ELBW ha mostrato che i neonati con NEC chirurgica hanno un maggior tasso di peso, lunghezza e circonferenza cranica <10° percentile a 18-22 mesi rispetto ai neonati senza NEC, anche dopo correzione per misure antropometriche alla nascita ed età al follow-up. È stato inoltre riportato che i pazienti con NEC hanno z-score di peso e lunghezza per età inferiori rispetto ai pazienti con sindrome dell'intestino corto di diversa eziologia (25). In uno studio del 1998, Ladd et al. (26) riportavano che, benché neonati sottoposti a resezioni intestinali più estese richiedessero periodi più lunghi di nutrizione parenterale, la lunghezza dell'intestino resecato, così come la presenza della valvola ileocecale, non influenzavano complessivamente l'outcome di crescita a lungo termine. Gli autori suggerivano che altri fattori come l'età gestazionale, il peso alla nascita e l'età post-concezionale al momento dell'intervento chirurgico potessero giocare un ruolo nel determinismo di tali outcome. Il confezionamento di una enterostomia è spesso considerato un ulteriore fattore di rischio per outcome auxologici avversi in questa popolazione. Chong et al. (27) hanno infatti documentato che alla chiusura della stomia il 42% dei pazienti presentava uno z-score di peso per età <-3, nonostante adeguata nutrizione parenterale.

## **3. IL NEUROSVILUPPO DEL NEONATO CHIRURGICO**

Sempre più studi in letteratura stanno confermando l'esistenza di ritardi del neurosviluppo in pazienti sottoposti a chirurgia in epoca neonatale. Tuttavia, mentre l'evidenza è ormai chiara per gli interventi cardiocirurgici, per le problematiche gastrointestinali gli studi disponibili sono pochi e gravati da importanti limitazioni. In conseguenza del ristretto numero di pazienti, gli autori tipicamente scelgono di raggruppare differenti malformazioni congenite che condividono la necessità di intervento chirurgico in epoca neonatale. Di conseguenza, parametri che possono influenzare gli outcome di neurosviluppo, come l'età gestazionale, la durata del ricovero e il numero di interventi chirurgici, possono variare notevolmente all'interno della stessa coorte. Inoltre, l'esclusione di patologie genetiche, frequenti comorbidità nei pazienti con anomalie congenite gastrointestinali che possono influenzare il neurosviluppo a lungo termine, limita ulteriormente la numerosità campionaria degli studi longitudinali. Tuttavia, conoscere il possibile rischio di sviluppare problematiche del neurosviluppo dei neonati sottoposti a chirurgia è di fondamentale importanza per il riconoscimento precoce di un eventuale ritardo e il tempestivo avvio dei necessari accorgimenti terapeutico-assistenziali.

### **3.1 Prevalenza**

Nonostante una marcata eterogeneità tra gli studi considerati, una recente revisione della letteratura (28) ha rilevato un ritardo nello sviluppo cognitivo in una mediana del 23% (range 3%-56%) dei bambini affetti da anomalie congenite quali CDH, gastroschisi, onfalocoele e atresia esofagea, anche dopo l'esclusione dei pazienti con patologie sindromiche o cromosomiche. Questo ritardo è stato evidenziato da un punteggio di sviluppo cognitivo medio di 0,5 DS al di sotto della media della popolazione di riferimento a 12 e 24 mesi di età. Allo stesso modo, è stato osservato un ritardo dello sviluppo motorio

nel 25% della popolazione (range 0% - 77%), con un punteggio motorio medio di 0,6 DS al di sotto del punteggio medio della popolazione di riferimento. È degno di nota che gli outcome a breve termine (12 mesi) non differissero da quelli a lungo termine (24 mesi), e che, sorprendentemente, l'esclusione degli studi precedenti al 2005 non abbia influenzato i risultati. Ciò suggerisce che, sebbene la sopravvivenza sia aumentata nel tempo, l'outcome di neurosviluppo dei pazienti sottoposti a chirurgia in epoca neonatale è rimasto sostanzialmente invariato.

### **3.2 Correlato al neuroimaging**

Da un'analisi sistematica (29) sull'incidenza e il pattern di lesioni cerebrali post-operatorie nei neonati affetti da anomalie congenite non cardiache, è emerso che il 52% presenta lesioni cerebrali parenchimali di lieve o moderata entità, mentre il 35% anomalie non parenchimali, quali emorragie intraventricolari e subdurali. Il tipo di anomalia congenita è risultato essere il miglior predittore di lesioni parenchimali, che sono state riscontrate in fino al 73% dei neonati affetti da AWD, rispetto all'8% dei neonati con malformazioni anorettali. Inoltre, le lesioni parenchimali sono risultate più comuni nei neonati pretermine (72%) rispetto a quelli a termine (42%) (29). In linea con questi dati, Moran et al. (30) hanno mostrato che neonati sottoposti a intervento chirurgico per AE, CDH e AWD hanno un rischio quasi 6 volte maggiore di avere ritardi della maturazione cerebrale e quasi 10 volte maggiore di presentare anomalie della sostanza bianca rispetto alla popolazione non chirurgica. Il rischio di sviluppare lesioni sembra interessare anche neonati con patologie chirurgiche non congenite. In neonati pretermine con NEC chirurgica, la risonanza magnetica cerebrale eseguita al termine di età corretta ha infatti evidenziato lesioni della sostanza bianca nel 52% dei casi, della sostanza grigia nel 10% e cerebellari nel 30% (31).

### **3.3 Fattori di rischio**

Diversi fattori di rischio possono contribuire alle alterazioni del neurosviluppo nei neonati sottoposti ad intervento chirurgico. Attualmente, la ricerca internazionale si sta concentrando sull'analisi del ruolo, sia indipendente che combinato, di tali fattori al fine di individuare elementi modificabili che potrebbero influenzare gli outcome di neurosviluppo in questa popolazione. Tra i fattori di rischio più significativi figurano il basso peso alla nascita, la compresenza di più anomalie congenite, la durata dell'ospedalizzazione, la prolungata ventilazione meccanica e la necessità di ossigenoterapia alla dimissione. Anche il pattern di crescita è stato visto avere un'influenza sugli outcome di neurosviluppo, soprattutto nel primo anno di vita (32). Inoltre, fattori correlati all'intervento chirurgico stesso possono fornire il loro contributo. L'intervento chirurgico può infatti innescare una risposta infiammatoria sistemica che altera la barriera ematoencefalica e favorisce il passaggio di cellule immunitarie a livello centrale, promuovendo il danno cerebrale (33,34). Inoltre, la chirurgia rappresenta un momento di potenziale instabilità emodinamica a cui l'encefalo in via di sviluppo potrebbe essere particolarmente sensibile, in virtù dell'imatura autoregolazione cerebrale. Sebbene sia un argomento ancora discusso in letteratura (35), l'esposizione precoce all'anestesia potrebbe inoltre avere potenziali effetti neurotossici. È stato suggerito che una prima esposizione all'anestesia prima dei 3 anni di vita possa aumentare il rischio di alterazioni del linguaggio e del ragionamento astratto (36), mentre esposizioni più tardive (tra i 3 e i 10 anni) sembrerebbero associate ad alterazioni motorie (37). La durata dell'anestesia non sembra influenzare gli outcome di neurosviluppo (38), mentre esposizioni multiple potrebbero aumentare il rischio di disabilità nell'apprendimento (39). Anche un'inadeguata gestione del dolore post-operatorio e la conseguente persistente attivazione nocicettoriale possono provocare danni cerebrali

precoci, soprattutto nei nati prematuri (40). Altri fattori di rischio risultano essere specifici delle singole patologie, come ECMO e ipocapnia per i pazienti con CDH (41,42), ed esordio precoce, prolungato ileo post-operatorio e ritardato avvio della nutrizione enterale per i pazienti con NEC (31,43).

### **3.4 Il neurosviluppo nelle diverse patologie chirurgiche:**

#### **Atresia esofagea (AE)**

I dati riportati in letteratura in merito agli outcome di neurosviluppo di pazienti con AE sono limitati, con follow-up brevi e risultati spesso contraddittori. Dai dati disponibili in letteratura è emerso un ritardo del neurosviluppo ad 1 anno di età nell'11%-39% dei casi, con punteggi di sviluppo mentale (MDI) e psicomotorio (PDI) della scala Bayley II di 0,5 DS al di sotto della popolazione di riferimento (28).

#### **Difetti della parete addominale (AWD)**

Da studi condotti su pazienti operati in epoca neonatale per AWD emerge un tasso di ritardo del neurosviluppo variabile dallo 0% al 24% (28). La relativamente bassa incidenza di tali disturbi in questo sottogruppo di pazienti può essere spiegata dalla piccola numerosità campionaria degli studi finora eseguiti, inevitabile conseguenza della rarità della malattia. Ad ogni modo, Payne et al. (44) hanno documentato un outcome neurologico generalmente incoraggiante nei pazienti con gastroschisi, riportando assenza di anomalie ai test di sviluppo nell'89% dei casi, senza differenze significative rispetto ai controlli sani. Allo stesso modo, dallo studio retrospettivo di Minutillo et al. (45) è emerso che i pazienti con gastroschisi presentavano un quoziente generale di sviluppo ad 1 anno paragonabile alla popolazione sana di riferimento. Gli studi condotti sulla popolazione affetta da onfalocele indicano che, nonostante le difficoltà iniziali, la maggioranza dei bambini raggiunge infine un neurosviluppo appropriato per l'età. Sebbene i neonati con onfalocele gigante sembrino essere a maggior rischio di ritardo, soprattutto motorio, esso sembra migliorare progressivamente con la crescita, evidenziando l'importanza di un attento follow-up e di un adeguato supporto fisioterapico (46,47).

#### **Ernia diaframmatica congenita (CDH)**

Studi di follow-up su neonati con CDH hanno consistentemente evidenziato un ritardo lieve-moderato nello sviluppo, con punteggi di sviluppo motorio e cognitivo inferiori di 1 DS rispetto alla media (28). La necessità di supporto ECMO è stata associata ad una prognosi meno favorevole. Durante l'età scolare, sembrano emergere difficoltà neurocomportamentali più evidenti (42). Più della metà dei pazienti operati per CDH, non sottoposti ad ECMO, manifesta deficit dell'attenzione e disturbi dell'apprendimento, evidenti anche in bambini con un QI > 70. Inoltre, fino al 31% presenta difficoltà nelle funzioni esecutive come la memoria di lavoro e l'autoregolazione. I genitori di questi bambini riportano inoltre più frequentemente difficoltà nell'interazione sociale rispetto ai controlli (42). L'ipocapnia perioperatoria è stata associata a maggiore frequenza di disfunzione esecutiva, problemi comportamentali e QI inferiore, supportando l'ipotesi di una sua neurotossicità mediata dalla vasocostrizione cerebrale (42).

#### **Malattia di Hirschsprung**

La frequente associazione della malattia di Hirschsprung con anomalie del sistema nervoso centrale e l'evidenza che fattori di crescita neuronale simili influenzino sia lo sviluppo encefalico che quello del sistema nervoso enterico (48), supporterebbe l'ipotesi che i bambini affetti presentino un maggior rischio di outcome di neurosviluppo avversi. Ciononostante, sebbene i pazienti con malattia di

Hirschsprung isolata possano presentare un ritardo dello sviluppo neurologico nel primo anno di vita (19) e fino all'età prescolare (49), è stato suggerito che essi recuperino rapidamente e raggiungano gli stessi standard accademici dei loro coetanei in età scolare (49).

### ***Atresia intestinale***

Sebbene la limitata letteratura sull'argomento non consenta di trarre conclusioni definitive, in una coorte di pazienti affetti da atresia intestinale nati tra il 1991 e il 2017 senza anomalie cromosomiche non sono stati riscontrati maggiori rischi di anomalie del neurosviluppo rispetto alla popolazione di controllo (50).

### ***Enterocolite necrotizzante (NEC)***

In una recente revisione sistematica della letteratura (51) sugli outcome di neurosviluppo nei sopravvissuti a NEC è stata riportata una prevalenza complessiva di deficit del 40% (IQR 28%-64%), più marcata nei pazienti con NEC chirurgica rispetto a quelli con NEC medica (43% vs. 27%). La paralisi cerebrale è risultata la forma più comune di deficit del neurosviluppo, ma è stata riportata anche un'incidenza maggiore di cecità, deficit uditivi, problemi di attenzione e linguaggio, e disabilità nell'apprendimento. In studi di follow-up condotti esclusivamente su pazienti sopravvissuti a NEC chirurgica sono stati riscontrati ritardi motori e cognitivi in 1/3 fino alla metà dei casi (52-54). Resta difficile da determinare se il peggiore outcome sia dovuto alla severità della patologia o all'intervento chirurgico in sé. A favore della prima ipotesi, Adesanya et al. (55) hanno documentato un peggiore neurosviluppo a 1 anno in bambini con NEC perforata rispetto a quelli con perforazione intestinale spontanea. Il prolungato periodo di risposta infiammatoria sistemica osservato nelle forme severe di NEC, cui consegue rilascio di citochine pro-infiammatorie, compromissione della barriera ematoencefalica, attivazione microgliale e ipoperfusione cerebrale, potrebbe essere responsabile del danno cerebrale e delle conseguenti alterazioni del neurosviluppo (51). Inoltre, si ipotizza che un'alterazione dell'asse intestino-cervello (gut-brain axis) possa contribuire all'alterato sviluppo neurologico nei neonati con NEC, ribadendo il ruolo cruciale del microbiota nella salute umana (56). Per quanto riguarda l'approccio chirurgico, non sono state riscontrate differenze negli outcome a 18-22 mesi tra neonati sottoposti a laparotomia e quelli a cui è stato posizionato un drenaggio peritoneale (57). Inoltre, non sembrano esserci associazioni tra una maggiore o minore precocità dell'intervento chirurgico e danno della sostanza bianca (58).

## **4. CONSIDERAZIONI FINALI**

La gestione del neonato chirurgico richiede un approccio multidisciplinare che non si limiti a superare l'evento acuto, ma che affronti e, ove possibile prevenga, anche le possibili sfide a distanza. Una migliore caratterizzazione degli outcome a lungo termine delle patologie chirurgiche neonatali è fondamentale per guidare la pratica clinica e stabilire programmi di follow-up efficaci. Inoltre, approfondire la conoscenza della storia naturale di queste patologie e le loro implicazioni sulla crescita e lo sviluppo neurologico permette di fornire informazioni più precise alle famiglie dei piccoli pazienti. Non da ultimo, un'immagine più chiara delle prospettive di salute dei neonati chirurgici permette di valutarne i costi al fine di programmare un'efficiente allocazione delle risorse sanitarie. È pertanto essenziale promuovere la ricerca in questo ambito attraverso l'implementazione di studi prospettici a lungo termine che chiariscano i pattern di crescita e sviluppo dei neonati chirurgici, identifichino i principali fattori di rischio e valutino le strategie preventive più efficaci.



1. Tabella riassuntiva degli outcome di crescita e neurosviluppo delle principali patologie chirurgiche di interesse neonatale (si veda testo per trattazione dettagliata).

PATOLOGIA CHIRURGICA	CRESCITA	NEUROSVILUPPO
<b>ATRESIA ESOFAGEA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- peso e altezza &lt;10° pc in &gt;40% a 0-2 anni e nel 10% tra 16 e 21 anni<sup>5</sup>;</li> <li>- recupero della crescita prima della pubertà<sup>5,6</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ritardo a 1 anno di età nell'11%-39% dei casi, con MDI e PDI 0,5 DS al di sotto della popolazione di riferimento<sup>28</sup></li> </ul>
<b>DIFETTI DELLA PARETE ADDOMINALE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Gastroschisi:</b> deficit di crescita postnatale con recupero ponderale in età scolare, più precoce nelle femmine<sup>10</sup>;</li> <li>- <b>Onfalocele:</b> diminuzione dello z-score di peso e lunghezza durante l'infanzia, con recupero dopo i 10 anni, più tardivo nei maschi<sup>10</sup>;</li> <li>- <b>Entrambe:</b> rischio di sovrappeso in adolescenza (25-30%)<sup>10</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Gastroschisi:</b> assenza di anomalie nell'89% dei casi<sup>44</sup>;</li> <li>- <b>Onfalocele:</b> iniziale ritardo con successivo miglioramento. Pazienti con onfalocele gigante a maggior rischio di ritardo motorio<sup>46,47</sup></li> </ul>
<b>ERNIA DIAFRAMMATICA CONGENITA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevato rischio di deficit di peso nel primo anno di vita<sup>13,14</sup>;</li> <li>- z-score di peso per altezza inferiore alla norma fino a 5-6 anni nei pazienti non trattati con ECMO, 8 anni in quelli trattati con ECMO<sup>16</sup>;</li> <li>- distanza dall'altezza target inferiore alla norma a 12 anni<sup>16</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ritardo lieve-moderato con punteggi 1 DS inferiori alla media<sup>28</sup>;</li> <li>- Difficoltà di attenzione, apprendimento, linguaggio ed interazione sociale in età scolare<sup>42</sup>;</li> <li>- Necessità di ECMO associata a prognosi meno favorevole<sup>28</sup></li> </ul>
<b>MALATTIA DI HIRSCHSPRUNG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Distribuzione della crescita in linea con riferimenti OMS<sup>17</sup>;</li> <li>- Deficit di crescita più frequente &lt;5 anni, con tendenza al recupero successivo<sup>17</sup>;</li> <li>- Agangliosi totale del colon in passato fattore di rischio per outcome peggiori<sup>18</sup>, oggi in apparente miglioramento<sup>19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ritardo fino all'età prescolare, con successivo recupero e raggiungimento degli standard accademici dei coetanei in età scolare<sup>49</sup></li> </ul>
<b>ATRESIA INTESTINALE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Atresia duodenale:</b> crescita normale (follow-up dai 3 mesi ai 15 anni)<sup>20</sup>;</li> <li>- <b>Atresia digiuno-ileale:</b> peso inferiore alla media per età a 24 mesi post-intervento nel 43% dei casi, con recupero associato a RP ratio<sup>21</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non maggior rischio di deficit rispetto alla popolazione di controllo, se si escludono pazienti con anomalie cromosomiche<sup>50</sup></li> </ul>
<b>ENTEROCOLITE NECROTIZZANTE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grave deficit di crescita ponderale in neonati ELBW alla dimissione e nel secondo anno di vita<sup>23,24</sup>;</li> <li>- enterostomia associata ad outcome auxologici avversi: 42% dei pazienti con z-score di peso per età &lt;-3 alla chiusura<sup>27</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficit nel 40% dei casi, maggiore nei pazienti con NEC chirurgica rispetto a quelli con NEC medica<sup>51</sup>;</li> <li>- Ritardi motori e cognitivi in 1/3-1/2 dei sopravvissuti a NEC chirurgica<sup>52-54</sup></li> </ul>

## KEY POINTS

1. Sebbene limitata dall'ampia eterogeneità di studi e dal ridotto numero di pazienti, la letteratura inerente il neonato chirurgico evidenzia una frequente compromissione della crescita, spesso ad eziologia multifattoriale;
2. Il deficit di crescita risulta più marcato in alcune patologie (gastroschisi, NEC);
3. Anche le evidenze relative al neurosviluppo del neonato chirurgico suggeriscono un potenziale svantaggio a lungo termine;
4. Le cause delle problematiche neuroevolutive riscontrate in questi pazienti non sono ancora del tutto chiare, ma sembra che la gravità della patologia di base e l'esposizione precoce all'anestesia possano giocare un ruolo;
5. È importante considerare non solo le problematiche che possono insorgere nell'immediato postoperatorio, ma anche le possibili sfide a distanza (crescita, neurosviluppo), organizzando quindi programmi di follow-up a lungo termine;
6. Ulteriori studi longitudinali multicentrici ci aiuteranno ad approfondire tali aspetti e a sviluppare le migliori strategie terapeutico-assistenziali.

## Abbreviazioni usate nel capitolo 15

**AE**, atresia esofagea

**AWD**, difetti della parete addominale (*abdominal wall defects*)

**BC**, composizione corporea (*body composition*)

**CDH**, ernia diaframmatica congenita (*congenital diaphragmatic hernia*)

**CLABSI**, batteriemia associata a catetere centrale (*central line-associated bloodstream infection*)

**DS**, deviazione standard

**ECMO**, Ossigenazione extracorporea a membrana (*extracorporeal membrane oxygenation*)

**ELBW**, neonati con peso estremamente basso alla nascita (*extremely low birthweight*)

**FM**, massa grassa (*fat mass*)

**FFM**, massa magra (*fat-free mass*)

**IFALD**, epatopatia associata ad insufficienza intestinale (*intestinal failure-associated liver disease*)

**IQR**, range inter-quartile (*inter-quartile range*)

**MDI**, indice dello sviluppo mentale (*mental development index*)

**NEC**, enterocolite necrotizzante (*necrotizing enterocolitis*)

**OMS**, organizzazione mondiale della sanità

**PDI**, indice dello sviluppo psicomotorio (*psychomotor development index*)

**QI**, quoziente intellettivo

**RP**, intestino residuo su lunghezza predetta (*residual to predicted length of small intestine*)

**VON**, Vermont Oxford Network

## Capitolo 16 - Bibliografia

1. Shanbhogue RL, Lloyd DA. Absence of hypermetabolism after operation in the newborn infant. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1992;16(4):333-336.
2. Pierro A, Eaton S. Metabolism and nutrition in the surgical neonate. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2008;17(4):276-284.
3. De Cunto A, Paviotti G, Travan L, Bua J, Cont G, Demarini S. Impact of Surgery for Neonatal Gastrointestinal Diseases on Weight and Fat Mass. *The Journal of Pediatrics.* 2015;167(3):568-571.
4. Vlug LE, Neelis EG, Wells JCK, et al. Anthropometrics and fat mass, but not fat-free mass, are compromised in infants requiring parenteral nutrition after neonatal intestinal surgery. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(2):503-513.
5. Leibovitch L, Zohar I, Maayan-Mazger A, Mazkereth R, Strauss T, Bilik R. Infants Born with Esophageal Atresia with or without Tracheo-Esophageal Fistula: Short- and Long-Term Outcomes. *Isr Med Assoc J.* 2018;20(3):161-166.
6. Vergouwe FWT, Spoel M, van Beelen NWG, et al. Longitudinal evaluation of growth in oesophageal atresia patients up to 12 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(5):F417-F422.
7. Spoel M, Meeussen CJHM, Gischler SJ, et al. Respiratory morbidity and growth after open thoracotomy or thoracoscopic repair of esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery.* 2012;47(11):1975-1983.
8. Puntis JW, Ritson DG, Holden CE, Buick RG. Growth and feeding problems after repair of oesophageal atresia. *Archives of Disease in Childhood.* 1990;65(1):84-88.
9. Traini I, Menzies J, Hughes J, Leach ST, Krishnan U. Oesophageal atresia: The growth gap. *World J Gastroenterol.* 2020;26(12):1262-1272.
10. Tauriainen A, Harju S, Raitio A, et al. Longitudinal growth of children born with gastroschisis or omphalocele. *Eur J Pediatr.* 2023;182(12):5615-5623.
11. Hall NJ, Drewett M, Burge DM, Eaton S. Growth pattern of infants with gastroschisis in the neonatal period. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2019;32:82-87.
12. Gamba P, Midrio P. Abdominal wall defects: prenatal diagnosis, newborn management, and long-term outcomes. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(5):283-290.
13. Cortes RA, Keller RL, Townsend T, et al. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg.* 2005;40(1):36-45.
14. Bairdain S, Khan FA, Fisher J, et al. Nutritional outcomes in survivors of congenital diaphragmatic hernia (CDH)-factors associated with growth at one year. *J Pediatr Surg.* 2015;50(1):74-77.
15. Terui K, Nagata K, Hayakawa M, et al. Growth Assessment and the Risk of Growth Retardation in Congenital Diaphragmatic Hernia: A Long-Term Follow-Up Study from the Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *Eur J Pediatr Surg.* 2016;26(1):60-66.
16. Leeuwen L, Mous DS, van Rosmalen J, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia and Growth to 12 Years. *Pediatrics.* 2017;140(2):e20163659.
17. Moore SW, Albertyn R, Cywes S. Clinical outcome and long-term quality of life after surgical correction of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1996;31(11):1496-1502.
18. Tsuji H, Spitz L, Kiely EM, Drake DP, Pierro A. Management and long-term follow-up of infants with total colonic aganglionosis. *J Pediatr Surg.* 1999;34(1):158-161.
19. More K, Rao S, McMichael J, Minutillo C. Growth and developmental outcomes of infants with hirschsprung disease presenting in the neonatal period: a retrospective study. *J Pediatr.* 2014;165(1):73-77.e2.
20. Lum Min SA, Imam M, Zrinyi A, Shawyer AC, Keijzer R. Post-discharge follow-up of congenital duodenal obstruction patients: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2023;39(1):239.
21. Shibuya S, Koga H, Lane GJ, Yamataka A. Factors Conducive to Catch-Up Growth in Postoperative Jejunoileal Atresia Patients as Prognostic Markers of Outcome. *Eur J Pediatr Surg.* 2016;26(1):123-127.

22. Struijs MC, Diamond IR, de Silva N, Wales PW. Establishing norms for intestinal length in children. *J Pediatr Surg.* 2009;44(5):933-938.
23. Hong CR, Fullerton BS, Mercier CE, et al. Growth morbidity in extremely low birth weight survivors of necrotizing enterocolitis at discharge and two-year follow-up. *J Pediatr Surg.* 2018;53(6):1197-1202.
24. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants After Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics.* 2005;115(3):696-703.
25. Raphael BP, Mitchell PD, Finkton D, Jiang H, Jaksic T, Duggan C. Necrotizing Enterocolitis and Central Line Associated Blood Stream Infection Are Predictors of Growth Outcomes in Infants with Short Bowel Syndrome. *J Pediatr.* 2015;167(1):35-40.e1.
26. Ladd AP, Rescorla FJ, West KW, Scherer LR, Engum SA, Grosfeld JL. Long-term follow-up after bowel resection for necrotizing enterocolitis: Factors affecting outcome. *Journal of Pediatric Surgery.* 1998;33(7):967-972.
27. Chong C, Van Druten J, Briars G, et al. Neonates Living with Enterostomy Following Necrotising Enterocolitis are at High Risk of Becoming Severely Underweight. *European Journal of Pediatrics.* 2019;178(12):1875-1881.
28. Stolwijk LJ, Lemmers PM, Harmsen M, et al. Neurodevelopmental Outcomes After Neonatal Surgery for Major Noncardiac Anomalies. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20151728.
29. Stolwijk LJ, Keunen K, de Vries LS, et al. Neonatal Surgery for Noncardiac Congenital Anomalies: Neonates at Risk of Brain Injury. *J Pediatr.* 2017;182:335-341.e1.
30. Moran MM, Gunn-Charlton JK, Walsh JM, et al. Associations of Neonatal Noncardiac Surgery with Brain Structure and Neurodevelopment: A Prospective Case-Control Study. *J Pediatr.* 2019;212:93-101.e2.
31. Garg PM, Paschal JL, Zhang M, et al. Brain injury in preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis: clinical and bowel pathological correlates. *Pediatr Res.* 2022;91(5):1182-1195.
32. Aite L, Bevilacqua F, Zaccara A, et al. Short-term neurodevelopmental outcome of babies operated on for low-risk esophageal atresia: a pilot study. *Dis Esophagus.* 2014;27(4):330-334.
33. Marchesini V, Disma N. Anaesthetic neuroprotection in children: does it exist or is it all just bad? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(3):363-369.
34. Yang T, Velagapudi R, Terrando N. Neuroinflammation after surgery: from mechanisms to therapeutic targets. *Nat Immunol.* 2020;21(11):1319-1326.
35. Keunen K, Sperna Weiland NH, de Bakker BS, de Vries LS, Stevens MF. Impact of surgery and anesthesia during early brain development: A perfect storm. *Paediatr Anaesth.* 2022;32(6):697-705.
36. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics.* 2012;130(3):e476-485.
37. Ing CH, DiMaggio CJ, Whitehouse AJO, et al. Neurodevelopmental outcomes after initial childhood anesthetic exposure between ages 3 and 10 years. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014;26(4):377-386.
38. Nestor KA, Zeidan M, Boncore E, et al. Neurodevelopmental outcomes in infants undergoing general anesthesia. *J Pediatr Surg.* 2017;52(6):895-900.
39. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009;110(4):796-804.
40. Schneider J, Duerden EG, Guo T, et al. Procedural pain and oral glucose in preterm neonates: brain development and sex-specific effects. *Pain.* 2018;159(3):515-525.
41. Chiu PPL, Ijsselstijn H. Morbidity and long-term follow-up in CDH patients. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(5):384-392.
42. Frisk V, Jakobson LS, Unger S, Trachsel D, O'Brien K. Long-term neurodevelopmental outcomes of congenital diaphragmatic hernia survivors not treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 2011;46(7):1309-1318.
43. Kuik SJ, den Heijer AE, Mebius MJ, Hulscher JBF, Bos AF, Kooi EMW. Time to full enteral feeding after necrotizing enterocolitis in preterm-born children is related to neurodevelopment at 2-3 years of age. *Early Hum Dev.* 2020;147:105091.

44. Payne NR, Gilmore L, Svobodny S, et al. A cross-sectional, case-control follow-up of infants with gastroschisis. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2010;3(3):207-215.
45. Minutillo C, Rao SC, Pirie S, McMichael J, Dickinson JE. Growth and developmental outcomes of infants with gastroschisis at one year of age: a retrospective study. *J Pediatr Surg*. 2013;48(8):1688-1696.
46. Baerg JE, Munoz AN. Long term complications and outcomes in omphalocele. *Semin Pediatr Surg*. 2019;28(2):118-121.
47. van Eijck FC, van Vlimmeren LA, Wijnen RMH, et al. Functional, motor developmental, and long-term outcome after the component separation technique in children with giant omphalocele: a case control study. *J Pediatr Surg*. 2013;48(3):525-532.
48. Moore SW. Hirschsprung's disease and the brain. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(4):347-352.
49. Cowap M, Derraugh G, Shawyer AC, Balshaw R, Min SAL, Keijzer R. Educational outcomes in school age children with a history of isolated Hirschsprung disease are equivalent to their peers. *Journal of Pediatric Surgery*. 2022;57(5):851-854.
50. Miyake Y, Lum Min SA, Yamataka A, Keijzer R. The impact of intestinal atresia on educational and mental health outcomes in school-aged children: A case-control cohort study. *Pediatr Surg Int*. 2023;39(1):86.
51. Matei A, Montalva L, Goodbaum A, Lauriti G, Zani A. Neurodevelopmental impairment in necrotizing enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2020;105(4):432-439.
52. Jackman S, Brereton RJ, Wright VM. Results of surgical treatment of neonatal necrotizing enterocolitis. *Br J Surg*. 1990;77(2):146-148.
53. Ricketts RR, Jerles ML. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. *World J Surg*. 1990;14(5):600-605.
54. Cikrit D, West KW, Schreiner R, Grosfeld JL. Long-term follow-up after surgical management of necrotizing enterocolitis: sixty-three cases. *J Pediatr Surg*. 1986;21(6):533-535.
55. Adesanya OA, O'Shea TM, Turner CS, Amoroso RM, Morgan TM, Aschner JL. Intestinal perforation in very low birth weight infants: growth and neurodevelopment at 1 year of age. *J Perinatol*. 2005;25(9):583-589.
56. Lu J, Martin CR, Claud EC. Neurodevelopmental outcome of infants who develop necrotizing enterocolitis: The gut-brain axis. *Seminars in Perinatology*. 2023;47(1):151694.
57. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, et al. Initial Laparotomy Versus Peritoneal Drainage in Extremely Low Birthweight Infants With Surgical Necrotizing Enterocolitis or Isolated Intestinal Perforation: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2021;274(4):e370-e380.
58. Duric B, Gray C, Alexander A, Naik S, Haffenden V, Yardley I. Effect of time of diagnosis to surgery on outcome, including long-term neurodevelopmental outcome, in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2022;39(1):2.



## Il microbioma intestinale

Nunzia Decembrino<sup>1</sup>, Lorenza Putignani<sup>2</sup>

1. Terapia Intensiva Neonatale e Terapia Intensiva Post-chirurgica, AOU Policlinico G. Rodolico San Marco, Università degli Studi di Catania;
2. Unità di Microbiomica e Unità di Ricerca Microbioma Umano, Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” IRCCS, Roma.

### Introduzione

Il microbiota, ovvero l'insieme dei microrganismi simbiotici, prevalentemente batteri, che vivono e interagiscono con il nostro organismo per regolarne funzioni essenziali, rappresenta «un organo nell'organo». In un adulto sano, infatti, il microbiota pesa circa 220 g ed è formato da miliardi di microrganismi, con un numero 10 volte superiore a quello complessivo delle cellule umane e un numero di geni 100 volte superiore. Il 70% di questi microrganismi risiede nell'intestino (1). Lo sviluppo di un microbiota stabile e sano parte dalla colonizzazione che avviene del neonato (2). Alterazioni in questa iniziale fase e/o nella maturazione dell'ecosistema della flora microbica possono condurre a conseguenze nel lungo periodo, come malattie croniche infiammatorie intestinali, asma e diabete tipo I. La maggior parte delle funzioni biologiche del microbiota è mediata dalla produzione di acidi grassi a corta catena (SCFAs), come acido butirrico, acido acetico e propionico e riguarda l'immunomodulazione, l'azione antinfiammatoria, antitumorale e antinfettiva (3). D'altra parte, l'intestino è la più ampia superficie del nostro corpo esposta all'ambiente e ai patogeni e proprio per questo vi risiede il 70% delle cellule immunitarie.

La composizione del microbiota intestinale, quindi, agisce come barriera dinamica contro i patogeni, esercita funzioni metaboliche fondamentali e ha un'azione modulante sul genoma. Inoltre, gli SCFAs sono implicati nel cross-talk dell'asse cervello-intestino.

In un neonato sano l'iniziale composizione del microbiota intestinale (GM-Gut Microbiome) è influenzata dalla modalità del parto (vaginale vs cesareo) e dalla dieta (latte materno vs latte di formula) (4).

### Dinamica del microbiota nel neonato sano a termine

In un neonato a termine nato da parto spontaneo, le prime specie colonizzanti l'intestino sono simili per composizione al microbiota vaginale materno (5), dominato da *Lactobacillus*, *Prevotella* e dagli anaerobi facoltativi come *Escherichia spp.* e altri membri della famiglia delle Enterobacteriaceae (6). Nei primi giorni di vita, la dieta esercita un ruolo chiave nello sviluppo delle specie batteriche colonizzanti. Gli allattati con latte materno esclusivo hanno una prevalenza di *Bifidobacterium*, *Bacteroides* e *Clostridium spp.*, specie che, a differenza di altre, hanno enzimi che gli consentono di utilizzare, per la loro crescita, gli oligosaccaridi del latte umano (HMO), noti in passato come “fattore bifidogeno” dalla scoperta, ai primi del '900, che i bambini allattati al seno avevano una monocultura di germi bifidi nell'intestino. Gli HMO non vengono digeriti nel piccolo intestino del neonato e giungono intatti nel colon dove fungono da nutrimento per bifidobatteri e *Bacteroides*. La presenza di questi ultimi limita lo sviluppo di altre colonie attraverso l'acidificazione dell'ambiente del grosso intestino (7). Nei bambini allattati con latte di formula, invece, le specie colonizzanti sono diverse e predominano stafilococchi, *Bacteroides*, *Clostridia*, Enterococchi, *Enterobacteria* e il genere *Atropobium* (8).

I nati a termine da taglio cesareo (TC) hanno una iniziale colonizzazione intestinale che è dominata dai ceppi presenti sulla cute materna e l'ambiente circostante, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*. La colonizzazione da parte di *Bifidobacteroides* e *Bifidobacterium* è ritardata di



circa un mese dopo la nascita, rispetto ai nati da parto vaginale, anche a causa dell'avvio ritardato dell'allattamento al seno (soprattutto nel TC programmato) e della somministrazione di antibiotico-profilassi alla madre (9).

### **Dinamica del microbiota nel neonato chirurgico**

Le principali condizioni congenite gastrointestinali meritevoli di chirurgia (Congenital Gastrointestinal Surgical Conditions, CGISCs) in epoca neonatale sono rappresentate dai difetti di parete (gastroschisi e onfalocoele), atresia duodenale, atresia del piccolo e grande intestino, atresia esofagea, malrotazione e volvolo, ileo da meconio, ipoplasia del colon sinistro, Morbo di Hirshsprung (HD), malformazioni ano-rettali, ernia diaframmatica congenita. Queste condizioni si associano ad intolleranza alimentare e aumentato rischio infettivo. Questi bambini presentano una serie di fattori di rischio che li espongono ad avere una precoce e prolungata alterazione del microbiota intestinale, come la necessità di ricovero ospedaliero in terapia intensiva neonatale, il ritardato avvio di nutrizione enterale, lo scarso ricorso all'allattamento al seno, il ricorso a procedure e dispositivi invasivi. Sono bambini esposti a lunghi cicli di antibiotico terapia, nutrizione parenterale e soppressori di acidità gastrica. Se si associa la nascita pretermine il quadro risulta ulteriormente complicato, essendo spesso presente una storia materna di corioamnionite e uso di antibiotici che si sommano all'immaturità intestinale e immunitaria del bambino. In un recente studio prospettico, Rao et al. (10) hanno comparato il microbiota intestinale di un gruppo di neonati affetti da CGISCs di età gestazionale > 36 settimane, col microbiota di un gruppo di neonati sani di pari età gestazionale. I neonati CGISCs presentavano una significativa disbiosi intestinale già nella seconda settimana di vita, con deficit di *eubionti* come *Bacteroides* e *Bifidobacterium* e una sovrabbondanza di *Escherichia-Shigella* e *Pseudomonas*. Inoltre, mentre nei neonati sani vi era un incremento significativo nella produzione di SCFAs nelle prime settimane di vita, questi erano marcatamente ridotti nelle feci dei neonati CGISCs (11).

Il primo determinante di tali differenze consiste nella dieta. I neonati con CGISCs hanno una ritardata alimentazione enterale e permangono a lungo in nutrizione parenterale totale.

La nutrizione parenterale totale si associa a persistente riduzione della ricchezza e diversità delle specie colonizzanti il microbiota (quest'ultima valutata come alpha diversity) nelle prime 4 settimane di vita, inoltre i neonati che ricevono nutrizione parenterale totale hanno minore abbondanza di *Bacteroidetes* rispetto ai controlli sani ed elevata abbondanza di *Verrucomicrobia* e *Proteobacteria* (12). Tutto questo può avere importanti conseguenze nel lungo periodo sul versante dell'immunità e della resistenza alla colonizzazione da parte di patogeni. Il polisaccaride capsulare A dei *Bacteroides* attiva l'IL-10 e riduce l'attivazione della risposta immune innata aumentando la produzione di IgA secretorie e regolando l'azione dei linfociti T helper. In vitro, prodotti di secrezione dei *Bifidobacteria* down-regolano la produzione delle citochine pro-infiammatorie IL-8 e IFN $\mu$  e potenziano il pathway antinfiammatorio aumentando la produzione di IL-10. La produzione di acetato da parte dei *Bifidobacteria* protegge dalla colonizzazione di patogeni. Nei neonati in nutrizione parenterale totale è stata riscontrata anche una maggiore crescita di *Akkermansia muciniphila*, ceppo che degrada la mucina ed è in grado di sopravvivere nei contesti di scarsità di nutrienti, come durante digiuno prolungato e malnutrizione. Sebbene questo ceppo sia stato associato ad effetti benefici in contesti come l'obesità e il diabete tipo I (13), e la sua assenza o diminuzione identificate come indice di infiammazione locale e sistemica (14), altri lavori correlano la sovra-crescita di *Akkermansia* all'assottigliamento e perdita delle funzioni di barriera dell'epitelio intestinale, che favoriscono la traslocazione intestinale di patogeni, l'infiammazione e il cancro coloretale (15).

La riduzione della ricchezza del microbiota intestinale, la scarsità di *Bacteroides* e la abbondanza di

*Proteobacteria* è stata evidenziata anche nei bambini che sviluppano enterocolite necrotizzante (NEC) (16,17) e patologie epatiche legate alla nutrizione parenterale totale, come la colestasi (18).

Anche prolungate terapie antibiotiche ad ampio spettro e l'uso di inibitori di pompa protonica contribuiscono a creare un simile pathway. La metanalisi di McDonnell (19) rivela come l'uso di antibiotici si associ a riduzione della ricchezza e diversità del GM, con i macrolidi associati a tali alterazioni per un tempo doppio rispetto alla penicillina. In termini di composizione tassonomica del GM, l'uso di ampicillina, cefalosporine, gentamicina e macrolidi si associa a riduzione di *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* e crescita di *Clostridium spp.* ed *Escherichia coli*, quest'ultimo importante responsabile di infezione delle vie urinarie, sepsi e mediatore di antibiotico- resistenza.

La durata della terapia > 5 giorni e l'ampio spettro di azione, si associano infine ad infezioni fungine invasive.

In un circolo vizioso perfetto, la disbiosi intestinale favorisce così l'insorgenza di infezioni da traslocazione di patogeni multiresistenti (20). Questa problematica è particolarmente delicata per i neonati con sindrome dell'intestino corto (short bowel syndrome, SBS), in cui le infezioni del torrente ematico (bloodstream infections, BSI) e le patologie epatiche correlate alla nutrizione parenterale totale (Parenteral nutrition associated liver disease, PNALD) sono la principale causa di mortalità. Nella SBS entrambe queste complicanze sono determinate dalla sovra crescita batterica dell'intestino residuo, che aumenta di calibro e ha una peristalsi ridotta, per cui questi bambini ricevono periodicamente cicli di terapia antibiotica che aggravano la disbiosi intestinale. Il microbiota intestinale dei bambini con SBS è caratterizzato da ridotta ricchezza e diversità microbica, prevalenza di Enterobacteriaceae e deplezione degli anaerobi obbligati produttori di SCFAs. Tutto questo comporta, oltre che aumentato rischio infettivo aumentato e scarsa crescita (21,22).

Tra i farmaci in uso nei neonati con CGISCs vi sono infine quelli che riducono la secrezione acida dello stomaco, come gli inibitori di pompa protonica (Proton Pump Inhibitors, PPIs) e gli antagonisti del recettore istaminico 2 (H2-receptor antagonists, H2RA), usati in corso di digiuno protratto e nella gestione della malattia da reflusso che complica molte delle patologie in analisi. Questi farmaci favoriscono l'insorgenza di NEC e sepsi con un meccanismo legato da un lato alla disbiosi del microbiota intestinale, perché l'acidità gastrica impedisce la crescita di patogeni, dall'altro ad un effetto immunologico di blocco dell'attività di basofili e mastociti (23,24).

### **Strategie per modulare il microbiota intestinale:**

#### **Alimentazione enterale precoce**

L'avvio precoce della nutrizione enterale nei bambini chirurgici è stato di recente valutato mediante una metanalisi che ha incluso 488 pazienti di età compresa tra 10 giorni e 6,5 anni. I bambini alimentati precocemente hanno una minore durata della degenza, più rapida ripresa delle evacuazioni e riduzione delle infezioni della ferita chirurgica, senza variazioni in termini di diastasi delle suture, vomito o distensione addominale, come dimostrato da recenti meta-analisi (25,26). Disporre di protocolli interni che definiscano criteri di avvio e interruzione dell'alimentazione enterale, modalità di somministrazione e standard di avanzamento è molto utile (27,28).

Il latte materno (LM) è l'alimento da preferire, se disponibile. In un trial condotto in pazienti con gastroschisi, l'alimentazione con LM ha ridotto il tempo per raggiungere il full enteral feeding e la dimissione (29).

#### **Probiotici**

I probiotici sono microrganismi vivi utili nel modulare la composizione del microbiota intestinale. Numerosi studi condotti su neonati dimostrano che i probiotici prevengono la sovra-crescita batterica,

riducono il rischio di infezioni e NEC, promuovono le funzioni di barriera e la motilità intestinale (30). Sul loro uso nei neonati OGISCs esistono ancora scarse evidenze, seppur promettenti (31). Due studi randomizzati controllati (Randomized Controlled Trials, RCTs) hanno testato l'efficacia di ceppi differenti di Bifidobatteri e Lattobacilli in neonati chirurgici dimostrando una minore presenza di enteropatogeni nei bambini trattati (32,33). La colonizzazione da parte dei probiotici però non è stabile nel tempo ed è cruciale che la supplementazione avvenga precocemente, entro il primo mese di vita (34). Esiste infine un rischio, seppur basso, di batteriemia da probiotici da non trascurare (35).

### **Prebiotici**

I prebiotici sono sostanze non digeribili contenute in alcuni alimenti (polisaccaridi non amidacei per esempio), che promuovono la crescita, nel colon, di specie batteriche utili allo sviluppo del microbiota intestinale (35). In neonatologia i prebiotici più utilizzati sono GOS (Gluco-oligosaccaridi) e FOS (frutto-oligosaccaridi), con cui vengono addizionati i latti di formula (LF) per la loro somiglianza con gli HMOs. GOS e/o FOS aggiunti a LF promuovono la crescita di *Bifidobacteria* e riducono il pH fecale (7).

### **Postbiotici**

I post-biotici sono organismi inanimati o loro componenti/metaboliti in grado di conferire beneficio all'ospite essendo parte del pathway che permette al microbiota di agire localmente e a distanza. I post-biotici hanno funzione trofica sulla mucosa intestinale e immuno-modulante ma al momento, date le proprietà specie-specifiche, la significativa eterogeneità dei substrati analizzati e la grande variabilità delle condizioni potenzialmente interferenti, non vi sono ancora indicazioni certe sul loro utilizzo nella pratica clinica in ambito neonatale (37).

### **Lattoferrina**

La lattoferrina (LF) è una siero proteina, membro della famiglia delle transferrine. Particolarmente concentrata nel colostro e nel latte materno, svolge attività ferrochelante, antimicrobica, antinfiammatoria e immunomodulante (38,39). La supplementazione di LF bovina, che gode di una omologia del 70% con la LF umana, riduce l'incidenza di sepsi late-onset (Late-onset sepsis, LOS) nel neonato prematuro (40-43), mentre sono discordanti i dati di letteratura riguardanti l'efficacia nel ridurre la NEC e la mortalità, (44,45) probabilmente per l'uso, nei differenti trial, di prodotti commerciali diversi, con differente concentrazione di LF, con diverso livello di saturazione e proprietà chelante (46). Nel neonato chirurgico non sono presenti studi specifici (47), che però meritano di essere svolti date le capacità di modulazione del microbiota che la LF ha mostrato di avere in altri setting di pazienti (48).

### **Ridurre la durata della terapia antibiotica**

Gli antibiotici sono tra i principali farmaci utilizzati in ambito neonatale. Nonostante questo, esiste ampia variabilità tra i centri in merito ai protocolli in uso, per scelta dei farmaci, dosaggio e durata del trattamento. Visto l'impatto che gli antibiotici hanno nell'alterare il microbiota intestinale, ridurne l'uso è di fondamentale importanza (19,49-51). Diversi lavori sul neonato chirurgico dimostrano che la maggior parte dei bambini riceve terapia antibiotica di profilassi alla nascita, nonostante la bassa incidenza di early onset sepsis (Early onset sepsis, EOS) (52). L'implementazione di protocolli di antibiotic stewardship, evitando l'antibiotico-profilassi e riducendo la durata della terapia postchirurgica a 72 ore non determina una aumentata incidenza di LOS né di mortalità (53,54) ed è quindi una pratica da incoraggiare per ridurre l'antibiotico-resistenza e una prolungata alterazione del microbiota intestinale (55).

## Capitolo 17 - Bibliografia

1. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch S V., Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392-400. doi:10.1038/nm.4517
2. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. *Cell.* 2017;171(7):1481-1493. doi:10.1016/j.cell.2017.11.024
3. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189-200. doi:10.1080/19490976.2015.1134082
4. Ficara M, Pietrella E, Spada C, et al. Changes of intestinal microbiota in early life. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2020;33(6):1036-1043. doi:10.1080/14767058.2018.1506760
5. Browne HP, Shao Y, Lawley TD. Mother-infant transmission of human microbiota. *Curr Opin Microbiol.* 2022;69. doi:10.1016/j.mib.2022.102173
6. Beller L, Deboutte W, Falony G, et al. Successional Stages in Infant Gut Microbiota Maturation.
7. Mills DA, German JB, Lebrilla CB, Underwood MA. Translating neonatal microbiome science into commercial innovation: metabolism of human milk oligosaccharides as a basis for probiotic efficacy in breast-fed infants. *Gut Microbes.* 2023;15(1). doi:10.1080/19490976.2023.2192458
8. Fabiano V, Indrio F, Verduci E, et al. Term infant formulas influencing gut microbiota: An overview. *Nutrients.* 2021;13(12). doi:10.3390/nu13124200
9. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1). doi:10.1186/s12876-016-0498-0
10. Rao SC, Esvaran M, Patole SK, et al. Gut microbiota in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions: a prospective study. *Pediatr Res.* 2020;88(6):878-886. doi:10.1038/s41390-020-0824-7
11. Rao SC, Esvaran M, Patole SK, et al. Gut microbiota in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions: a prospective study. *Pediatr Res.* 2020;88(6):878-886. doi:10.1038/s41390-020-0824-7
12. Dahlgren AF, Pan A, Lam V, et al. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. *Pediatr Res.* 2019;86(1):107-114. doi:10.1038/s41390-019-0391-y
13. Rodrigues VF, Elias-Oliveira J, Pereira ÍS, et al. *Akkermansia muciniphila* and Gut Immune System: A Good Friendship That Attenuates Inflammatory Bowel Disease, Obesity, and Diabetes. *Front Immunol.* 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.934695
14. Lopetuso LR, Quagliariello A, Schiavoni M, et al. Towards a disease-associated common trait of gut microbiota dysbiosis: The pivotal role of *Akkermansia muciniphila*. *Digestive and Liver Disease.* 2020;52(9):1002-1010. doi:10.1016/j.dld.2020.05.020
15. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Bondareva MA, et al. *Akkermansia muciniphila* - friend or foe in colorectal cancer? *Front Immunol.* 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1303795
16. Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017;5(1). doi:10.1186/s40168-017-0248-8
17. Tarracchini C, Milani C, Longhi G, et al. Unraveling the Microbiome of Necrotizing Enterocolitis: Insights in Novel Microbial and Metabolomic Biomarkers. *Microbiol Spectr.* 2021;9(2). doi:10.1128/spectrum.01176-21
18. Korpela K, Mutanen A, Salonen A, Savilahti E, De Vos WM, Pakarinen MP. Intestinal Microbiota Signatures Associated with Histological Liver Steatosis in Pediatric-Onset Intestinal Failure. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2017;41(2):238-248. doi:10.1177/0148607115584388
19. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1-18. doi:10.1080/19490976.2020.1870402

20. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(7):1858-1870. doi:10.1093/jac/dkx088
21. Thänert R, Thänert A, Ou J, et al. Antibiotic-driven intestinal dysbiosis in pediatric short bowel syndrome is associated with persistently altered microbiome functions and gut-derived bloodstream infections. *Gut Microbes*. 2021;13(1). doi:10.1080/19490976.2021.1940792
22. Piper HG, Fan D, Coughlin LA, et al. Severe Gut Microbiota Dysbiosis Is Associated with Poor Growth in Patients with Short Bowel Syndrome. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017;41(7):1202-1212. doi:10.1177/0148607116658762
23. Santos VS, Freire MS, Santana RNS, Martins-Filho PRS, Cuevas LE, Gurgel RQ. Association between histamine-2 receptor antagonists and adverse outcomes in neonates: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4). doi:10.1371/journal.pone.0214135
24. Terrin G, Canani RB, Passariello A, Caoci S, De Curtis M. Inhibitors of gastric acid secretion drugs increase neonatal morbidity and mortality. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;25(SUPPL.4):77-79. doi:10.3109/14767058.2012.714975
25. Issac Alwin, Dhiraaj Sanjay, Halemani Kurvatteppa, et al. Efficacy of Early Enteral Nutrition on Gastrointestinal Surgery Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Pediatr Surg*. 2023;33(6):454-462.
26. Behera BK, Misra S, Tripathy BB. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of early enteral nutrition as an isolated component of Enhanced Recovery After Surgery [ERAS] in children after bowel anastomosis surgery. *J Pediatr Surg*. 2022;57(8):1473-1479. doi:10.1016/j.jpedsurg.2021.07.020
27. Savoie KB, Bachier-Rodriguez M, Jones TL, et al. Standardization of Feeding Advancement after Neonatal Gastrointestinal Surgery: Does It Improve Outcomes? *Nutrition in Clinical Practice*. 2016;31(6):810-818. doi:10.1177/0884533616658766
28. Hobson D, Spence K, Trivedi A, Thomas G. Differences in attitudes to feeding post repair of Gastroschisis and development of a standardized feeding protocol. *BMC Pediatr*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12887-019-1858-z
29. Kohler JA, Perkins AM, Bass WT. Human milk versus formula after gastroschisis repair: Effects on time to full feeds and time to discharge. *Journal of Perinatology*. 2013;33(8):627-630. doi:10.1038/jp.2013.27
30. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716-729. doi:10.1038/s41591-019-0439-x
31. Rao S, Simmer K, Patole S. Probiotic supplementation in neonates with major gastrointestinal surgical conditions: a systematic review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;31(11):1517-1523. doi:10.1080/14767058.2017.1317738
32. Powell WT, Borghese RA, Kalanetra KM, Mirmiran M, Mills DA, Underwood MA. Probiotic administration in infants with gastroschisis: A pilot randomized placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(6):852-857. doi:10.1097/MPG.0000000000001031
33. Rao S, Esvaran M, Chen L, et al. Probiotic supplementation in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions: a pilot randomised controlled trial. *Pediatr Res*. 2022;92(4):1122-1131. doi:10.1038/s41390-021-01884-x
34. Catassi G, Aloisi M, Giorgio V, Gasbarrini A, Cammarota G, Ianiro G. The Role of Diet and Nutritional Interventions for the Infant Gut Microbiome. *Nutrients*. 2024;16(3). doi:10.3390/nu16030400
35. Kulkarni T, Majarikar S, Deshmukh M, et al. Probiotic sepsis in preterm neonates-a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2022;181(6):2249-2262. doi:10.1007/s00431-022-04452-5
36. Liu ZS, Chen PW. Featured Prebiotic Agent: The Roles and Mechanisms of Direct and Indirect Prebiotic Activities of Lactoferrin and Its Application in Disease Control. *Nutrients*. 2023;15(12). doi:10.3390/nu15122759
37. Morniroli D, Vizzari G, Consales A, Mosca F, Gianni ML. Postbiotic supplementation for children and newborn's health. *Nutrients*. 2021;13(3):1-11. doi:10.3390/nu13030781



38. Rascón-Cruz Q, Espinoza-Sánchez EA, Siqueiros-Cendón TS, Nakamura-Bencomo SI, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF. Lactoferrin: A glycoprotein involved in immunomodulation, anticancer, and antimicrobial processes. *Molecules*. 2021;26(1). doi:10.3390/molecules26010205
39. Legrand D. Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *Journal of Pediatrics*. 2016;173:S10-S15. doi:10.1016/j.jpeds.2016.02.071
40. Manzoni P. Clinical Benefits of Lactoferrin for Infants and Children. *Journal of Pediatrics*. 2016;173:S43-S52. doi:10.1016/j.jpeds.2016.02.075
41. Manzoni P, Mostert M, Stronati M. Lactoferrin for prevention of neonatal infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(3):177-182. doi:10.1097/QCO.0b013e32834592e6
42. Manzoni P, Lista G, Gallo E, et al. Routine *Lactobacillus rhamnosus* GG administration in VLBW infants: A retrospective, 6-year cohort study. *Early Hum Dev*. 2011;87(SUPPL.). doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.01.036
43. Manzoni P, Decembrino L, Stolfi I, et al. Lactoferrin and prevention of late-onset sepsis in the pre-term neonates. *Early Hum Dev*. 2010;86(SUPPL. 1):59-61. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.01.009
44. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(6). doi:10.1002/14651858.CD007137.pub5
45. Griffiths J, Jenkins P, Vargova M, et al. Enteral lactoferrin to prevent infection for very preterm infants: The ELFIN RCT. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2018;22(74):1-60. doi:10.3310/hta22740
46. Ochoa T. Is lactoferrin still a treatment option to reduce neonatal sepsis? *The Lancet Child-Adolescent*. 2020;4(June):411-412. doi:10.1016/S2352-4642(20)30093
47. Trivedi A, Maheshwari R, Tarnow-Mordi WO, Saxena N. Lactoferrin for the postoperative management of term neonates after gastrointestinal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2023(5). doi:10.1002/14651858.CD012218.pub2
48. D'Amico F, Decembrino N, Muratore E, et al. Oral Lactoferrin Supplementation during Induction Chemotherapy Promotes Gut Microbiome Eubiosis in Pediatric Patients with Hematologic Malignancies. *Pharmaceutics*. 2022;14(8). doi:10.3390/pharmaceutics14081705
49. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018;3(11):1255-1265. doi:10.1038/s41564-018-0257-9
50. Thänert R, Thänert A, Ou J, et al. Antibiotic-driven intestinal dysbiosis in pediatric short bowel syndrome is associated with persistently altered microbiome functions and gut-derived bloodstream infections. *Gut Microbes*. 2021;13(1). doi:10.1080/19490976.2021.1940792
51. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(7):1858-1870. doi:10.1093/jac/dkx088
52. Riddle S, Agarwal N, Haberman B, et al. Gastroschisis and low incidence of early-onset infection: a case for antimicrobial stewardship. *Journal of Perinatology*. 2022;42(11):1453-1457. doi:10.1038/s41372-022-01494-3
53. Zwittink RD, Renes IB, van Lingen RA, et al. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;37(3):475-483. doi:10.1007/s10096-018-3193-y
54. Walker S, Datta A, Massoumi RL, Gross ER, Uhing M, Arca MJ. Antibiotic stewardship in the newborn surgical patient: A quality improvement project in the neonatal intensive care unit. *Surgery (United States)*. 2017;162(6):1295-1303. doi:10.1016/j.surg.2017.07.021
55. Gargiullo L, Del Chierico F, D'Argenio P, Putignani L. Gut microbiota modulation for multidrug-resistant organism decolonization: present and future perspectives. *Front Microbiol*. 2019;10(July). Doi:10.3389/fmicb.2019.01704





## Nutrizione e nuove evidenze nell'ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)

Domenico Umberto De Rose<sup>1</sup>, Giovanna Verlatò<sup>2</sup>, Andrea Conforti<sup>3</sup>

1. Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS, Roma;
2. UOC TIN Patologia Neonatale, Servizio Dietetica e Nutrizione Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova;
3. Chirurgia Neonatale, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS, Roma.

Il protocollo ERAS ("Enhanced Recovery After Surgery", ovvero miglior recupero dopo un intervento chirurgico) è un approccio innovativo e multidisciplinare, nato con l'obiettivo di garantire, dopo l'intervento, un recupero ottimale ed un ritorno precoce e sicuro alle attività quotidiane. Questo protocollo, ampiamente studiato negli adulti, prevede la collaborazione attiva del paziente. I protocolli ERAS si basano sulle più aggiornate evidenze scientifiche e sono sviluppati e promossi dalla ERAS Society (una società internazionale no profit) (1-3).

Sono pochi gli studi che hanno valutato l'applicazione di tale protocollo in età neonatale: ovviamente non è possibile coinvolgere il neonato, ma è possibile coinvolgere tutto il team infermieristico ed i suoi familiari (4-5).

In questo breve capitolo vengono illustrati gli aspetti correlati alla nutrizione che rientrano nell'approccio ERAS.

### ***Stomia versus anastomosi primaria***

Nell'ambito di pratiche chirurgiche laddove il chirurgo debba scegliere tra la creazione di una stomia o un'anastomosi primaria, come ad esempio nei pazienti con perforazione intestinale o atresia intestinale non complicata, la letteratura consiglia di eseguire un'anastomosi primaria (laddove possibile) per ridurre la degenza ospedaliera, la necessità di nuovi ricoveri ed interventi. Il disegno retrospettivo dei diversi studi non consente di trarre delle conclusioni definitive al momento riguardo il diverso timing di raggiungimento del full enteral feeding (FEF) (6-7).

### ***Apporti di liquidi e nutrienti nel periodo perioperatorio***

Un'attenta gestione dei liquidi somministrati nel periodo peri-operatorio nei neonati punta a mantenere una buona perfusione tissutale senza ottenere un sovraccarico di liquidi (dannoso per l'emodinamica del paziente) e regolare l'equilibrio acido-base e degli elettroliti (8).

È ampiamente riconosciuto che il digiuno preoperatorio "dalla mezzanotte" non sia necessario in quanto, associato all'intervento chirurgico, può innescare uno stato catabolico, un'aumentata resistenza all'insulina e potenzialmente ridurre il volume intravascolare. La somministrazione orale di carboidrati complessi in forma liquida fino a 2-3 ore prima della chirurgia ha portato benefici nei pazienti adulti (9) mantenendo le riserve di glicogeno, stimolando la tolleranza al glucosio, minimizzando il catabolismo proteico e migliorando, la forza muscolare; tale pratica è stata consigliata anche per la popolazione pediatrica (10).

In ambito pediatrico Tang et al. hanno applicato il protocollo ERAS (vedi tabella 1) in un gruppo di lattanti di età inferiore all'anno sottoposti ad intervento chirurgico per morbo di Hirschsprung (11). In particolare, considerando la nutrizione preintervento, il latte materno veniva somministrato fino a 4 ore prima, la formula fino a 6 ed i carboidrati in forma liquida fino a 2 ore prima. Nel gruppo trattato con protocollo ERAS il tempo di degenza, il tempo necessario alla canalizzazione ed il ripristino alla dieta pre-intervento erano inferiori, dato riportato anche in una review sistematica e successiva metanalisi (12).

**Tabella 1. Differenze nel trattamento nutrizionale perioperatorio tradizionale rispetto all'ERAS. Adattato da Tang J et al Clin Nutr 2020;39(7):2062-2069.**

	<b>Gruppo tradizionale</b>	<b>Gruppo ERAS</b>
<b>Counseling pre-operatorio</b>	Non eseguito	Intensivo (tra chirurghi, anestesisti, infermiere)
<b>Valutazione nutrizionale e trattamento</b> <b>(Z-score del peso per età, STAMP score [Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics])</b>	SI.  Se malnutrizione fornire supporto enterale con formule da 1 kcal/ml in aggiunta alla dieta originale per os, 1-2 settimane prima dell'intervento.  Energia totale 140-150 kcal/kg/die (su peso attuale) o 110-120 kcal/kg/die su peso ideale	SI.  Se malnutrizione fornire supporto enterale con formule da 1 kcal/ml aggiunta alla dieta originale per os, 1-2 settimane prima dell'intervento.  Energia totale 140-150 kcal/kg/die (su peso attuale) o 110-120 kcal/kg/die su peso ideale
<b>Digiuno preoperatorio (apporti per os)</b>	Digiuno dalla mezzanotte	Se latte materno digiuno dalle 4 ore antecedenti, 6 ore se formula, soluzione glucosio 10% (10 ml/kg) fino a 2 ore prima
<b>Digiuno postoperatorio</b>	Assenza apporti per os per 5-6 giorni	Nutrizione precoce
<b>Sondino nasogastrico</b>	Utilizzato, rimosso 4-6 giorni postintervento	Non utilizzato di routine e rimosso il prima possibile
<b>Sospensione precoce dei fluidi endovena</b>	NO	SI

Riguardo gli elettroliti, occorre prestare attenzione, in particolare, al monitoraggio del sodio. Lo stress correlato all'intervento chirurgico ed il distress respiratorio causano il rilascio di ormone antidiuretico che può portare ad iponatremia. L'iponatremia dovuta alla sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) nel neonato può favorire un outcome neurologico sfavorevole e nei casi più severi aumentare il rischio di morbilità e mortalità. La restrizione di liquidi nei neonati a rischio di SIADH come quelli sottoposti a chirurgia maggiore (ad es. atresia esofagea, gastroschisi) può ridurre il rischio di iponatremia severa (13-14).

L'iponatremia è una condizione comune anche nel neonato pretermine, a partire dalla seconda settimana di vita, e può essere un'importante spia di patologia in atto. Ad esempio, nei pazienti con enterocolite necrotizzante, senza evidente aria libera agli esami diagnostici, dove il deterioramento clinico nonostante il supporto medico rappresenta l'unica indicazione alla chirurgia, il livello di iponatremia è stato associato alla necessità di chirurgia e morte entro 2 settimane (15-16).

Oltre alla quantità di liquidi somministrati, anche gli inotropi come la vasopressina, a volte necessaria come nel caso dell'ernia diaframmatica congenita, possono condurre ad un quadro di iponatremia severa, per cui è necessario supplementare il neonato con ulteriori apporti di sodio oltre a quelli già previsti per il mantenimento di base (17).

Un attento monitoraggio della glicemia è poi fondamentale, in quanto il neonato chirurgico è a rischio sia di iperglicemia (per gli eccessivi apporti forniti e lo stress a cui è sottoposto) che di ipoglicemia (per l'aumentato consumo di glucosio necessario per la produzione di calore) (18-19).

### ***Nutrizione post-operatoria***

Il latte materno è sempre la prima scelta nella rialimentazione, visto l'effetto protettivo nello sviluppo e nella ricorrenza di NEC nel neonato pretermine (20).

Inoltre, il consumo di latte materno promuove lo sviluppo di una flora fecale sana e sopprime la crescita di potenziali organismi patogeni (21).

Quando fattibile, è utile riprendere/iniziare l'alimentazione prima possibile, entro 24-48 ore dalla chirurgia. La nutrizione enterale precoce è stata associata infatti ad una minore lunghezza della degenza e ad una ridotta incidenza di infezioni del sito chirurgico, senza un aumento di complicanze a livello dell'anastomosi (22-23).

Questo dato è stato di recente confermato dai risultati di un trial randomizzato controllato effettuato nei neonati con anomalie congenite gastrointestinali in Cina: l'alimentazione enterale precoce (48 ore dopo l'intervento) in seguito ad anastomosi intestinale è risultata sicura rispetto al timing tradizionale (mediana 6 gg), senza differenze nella necessità di reinterventi chirurgici, nella durata della nutrizione parenterale, nella mortalità e nel peso corretto per l'età (24).

Nel neonato pretermine di peso molto basso, la rialimentazione precoce non ha mostrato una maggiore incidenza di enterocolite necrotizzante (25).

### ***Coinvolgimento della famiglia***

La presenza costante dei genitori è fondamentale già durante il ricovero. La kangaroo mother care, eseguita appena possibile, può aiutare la ripresa di questi neonati. Ad esempio, è stato dimostrato che nei pazienti con ostruzione duodenale, il tempo di raggiungimento della FEF e la degenza in ospedale sono risultati minori nel gruppo sottoposto a kangaroo mother care rispetto ai controlli (26).

Per i casi più complessi, possono essere necessari diversi interventi chirurgici in più tempi per risolvere la patologia in atto. Il neonato viene dimesso e poi viene ricoverato in elezione, ad esempio per essere sottoposto a chiusura di stomia e ricanalizzazione intestinale. Il confezionamento di una stomia nel neonato, poiché paziente fragile e ad alto rischio, può essere origine di complicanze anche gravi, che possono influenzare in modo serio l'outcome del paziente. Perciò la famiglia deve essere educata, fin da subito, alla corretta gestione della stomia e all'utilizzo dei presidi necessari, quali la pompa per la somministrazione dell'alimentazione enterale.

La crescita ponderale andrà monitorata in maniera attenta anche dopo la dimissione. Quindi, la famiglia dovrà essere edotta della necessità di ripetuti controlli pediatrici e chirurgici. Il rischio di malnutrizione è infatti più alto nei neonati chirurgici, soprattutto se portatori di stomia. Questo può influenzare le modifiche nutrizionali da apportare a domicilio ed il timing della ricanalizzazione (27).

### ***Conclusioni***

Un miglioramento della gestione del paziente in fase perioperatoria attraverso l'utilizzo del protocollo ERAS sembra apportare degli indiscussi benefici nell'adulto e nel bambino.

La prosecuzione della ricerca in questo ambito, diretta specificatamente al neonato, potrà fornire ulteriori evidenze sull'adeguatezza e necessità di utilizzare questa pratica clinica anche in epoca neonatale.

## Capitolo 18 - Bibliografia

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997 May;78(5):606-17.
2. Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. *Crit Care Clin*. 2010 Jul;26(3):527-47.
3. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017 Mar 1;152(3):292-298.
4. Brindle ME, et al. Consensus Guidelines for Perioperative Care in Neonatal Intestinal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg* 2020; 44:2482-2492.
5. Philips MR. The future of pediatric enhanced recovery after surgery is bright! *J Pediatr Surg*. 2024; 5:100089.
6. Singh M, Owen A, Gull S et al. Surgery for intestinal perforation in preterm neonates: anastomosis vs stoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41(4):725-729.
7. Hillyer MM, Baxter KJ, Clifton MS et al. Primary versus secondary anastomosis in intestinal atresia. *J Pediatr Surg* 2019; 54(3):417-422.
8. Sumpelmann R, Becke K, Brenner S, Breschan C, Eich C, Höhne C, Jöhr M, Kretz FJ, Marx G, Pape L, Schreiber M, Strauss J, Weiss M. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Paediatr Anaesth*. 2017 Jan;27(1):10-18.
9. Maltby JR, Sutherland AD, Sale JP, Shaffer EA. Preoperative oral fluids: is a five-hour fast justified prior to elective surgery? *Anesth Analg*. 1986 Nov;65(11):1112-6.
10. Søreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, Raeder J; (Task Force on Scandinavian Pre-operative Fasting Guidelines, Clinical Practice Committee Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine). Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Sep;49(8):1041-7.
11. Tang J, Liu X, Ma T, Lv X, Jiang W, Zhang J, Lu C, Chen H, Li W, Li H, Xie H, Du C, Geng Q, Feng J, Tang W. Application of enhanced recovery after surgery during the perioperative period in infants with Hirschsprung's disease - A multi-center randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2020 Jul;39(7):2062-2069.
12. Arena S, Di Fabrizio D, Impellizzeri P, Gandullia P, Mattioli G, Romeo C. Enhanced Recovery After Gastrointestinal Surgery (ERAS) in Pediatric Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2021 Nov;25(11):2976-2988.
13. Dogra S, Malik MA, Peters NJ, Samujh R. Postoperative hyponatremia in neonates with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula receiving restricted hypotonic fluids. *Ann Pediatr Surg*. 2022;18(1):72.
14. Pet GC, Faino A, Symons J, Javid PJ. The association between fluid restriction and hyponatremia in newborns with gastroschisis. *Am J Surg*. 2021 Jun;221(6):1262-1266.
15. Palleri E, Frimmel V, Fläring U, Bartocci M, Wester T. Hyponatremia at the onset of necrotizing enterocolitis is associated with intestinal surgery and higher mortality. *Eur J Pediatr*. 2022 Apr;181(4):1557-1565.
16. Zhang G, Wang X, Zhu S, Luo L. Hyponatremia as a Marker for Predicting Surgical Intervention in Necrotizing Enterocolitis: A Retrospective Cohort Study. *J Surg Res*. 2023 Dec 7;295:364-369.
17. Capolupo I, De Rose DU, Mazzeo F, Monaco F, Giliberti P, Landolfo F, Di Pede A, Toscano A, Conforti A, Bagolan P, Dotta A. Early vasopressin infusion improves oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Front Pediatr*. 2023 Mar 29;11:1104728.
18. Larsson LE, Nilsson K, Niklasson A et al. Influence of fluid regimens on perioperative blood-glucose concentrations in neonates. *Br J Anaesth* 1990; 64(4):419-424.
19. Blackburn ST. *Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology: A Clinical Perspective*. 2007. 3rd ed, St. Louis, Mo.: Saunders Elsevier.

20. Varma S, Bartlett EL, Nam L et al. Use of breast milk and other feeding practices following gastrointestinal surgery in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68(2):264-271.
21. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, Munblit D, Matazel KS, Elolimy AA, Yeruva L. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front Immunol*. 2021 Feb 12;12:604080.
22. Ekingen G, Ceran C, Guvenc BH et al. Early enteral feeding in newborn surgical patients. *Nutrition* 2005; 21(2):142-146.
23. Prasad GR, Subba Rao JV, Aziz A et al. Early enteral nutrition in neonates following abdominal surgery. *J Neonatal Surg* 2018; 7(2):21.
24. Peng Y, Xiao D, Xiao S, Yang L, Shi H, He Q, Xu H, Zhu X, Zhong W, Yu J. Early enteral feeding versus traditional feeding in neonatal congenital gastrointestinal malformation undergoing intestinal anastomosis: A randomized multicenter controlled trial of an enhanced recovery after surgery (ERAS) component. *J Pediatr Surg*. 2021 Sep;56(9):1479-1484.
25. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD001970.
26. Zhu LB, Xu YH, Li JF, Hu X, Lu CY, Li RL, Shi CP, Yuan M. The Effect of Kangaroo Mother Care After Duodenal Obstruction in Neonates. *Front Surg*. 2022 May 17;9:813052.
27. Chong C, van Druten J, Briars G, Eaton S, Clarke P, Tsang T, Yardley I. Neonates living with enterostomy following necrotising enterocolitis are at high risk of becoming severely underweight. *Eur J Pediatr*. 2019 Dec;178(12):1875-1881.







Con il contributo non condizionato di  
Danone Nutricia SpA Società Benefit

