

Le coliche gassose

ISABELLA GIUSEPPIN, LUCA RONFANI, SONIA BERTRAND, GIORGIO LONGO

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Questo articolo rappresenta il tentativo un po' ambizioso di rivedere, a distanza, un problema, affrontato su questa stessa Rivista molti anni fa. È un modello di scrittura che vorremmo riprendere. Magari per accorgerci che su questo come su altri temi, tra la dittatura dell'EBM e le inadeguatezze degli RCT, ci si ritrova, oggi più che allora, a dover constatare delle sane insicurezze.

DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA E DESCRIZIONE DEL PROBLEMA

Un lattante, che sia allattato al seno o con il biberon, piange all'incirca 2 ore al giorno¹, e questo fa parte del normale sviluppo di ogni neonato. Ci sono però lattanti che piangono e si lamentano in modo esagerato e inconsolabile, mettendo a dura prova i genitori, ma anche i pediatri, entrambi disarmati e incapaci di trovare soluzioni efficaci². La prevalenza delle coliche gassose (CG) è stata stimata dal 5% al 25% dei lattanti in rapporto ai diversi criteri adottati per la loro definizione³⁻⁶ (9% adottando i criteri di Wessel del 1954⁵). Di fatto, nei primi 3 mesi di vita, l'eccessivo pianto del bambino spinge una famiglia su sei a consultare il pediatra³. Ma, per capire la potenziale gravità di questo problema, basti pensare che lo stress di non riuscire in nessun modo a calmare un lattante in preda alle coliche può spingere i genitori fino a un vero e proprio abuso fisico, nell'ambito di quella che è stata etichettata come "shaken baby syndrome" (sindrome del bambino "battuto")^{7,8}.

Il termine "coliche del lattante" (*infantile colic*) è stato coniato in uno storico lavoro, pubblicato 50 anni fa su *Pediatrics*⁵, nel quale veniva anche

INFANTILE COLIC

(*Medico e Bambino* 2006;25:494-503)

Key words

Infantile colic, Counselling, Anallergic diet, Cimetropium bromide, Herbal tea, Simeficone

Summary

Infantile colic (IC) is characterized by uncontrollable crying or fussing in an otherwise healthy and well fed infant younger than three months of age. IC can be distressing for parents whose infant is inconsolable during crying episodes. IC is often defined by the so-called "rule of three": crying for more than three hours per day, for more than three days per week, and longer than three weeks. The physician's role is to reassure parents that there are no organic causes, to offer balanced advice on treatment, and to provide support. IC is a diagnosis of exclusion after a careful history and physical examination to rule out less common organic causes. Treatment is limited. IC is self limited with no long term adverse effects. The Authors conducted a systemic review of rigorously evaluated treatments for infantile colic.

proposta, con la regola del "3", quella definizione che rimane tutt'ora la più adottata: "un lattante sano e ben nutrito che pianga per più di 3 ore al giorno, per più di 3 giorni alla settimana e per più di 3 settimane di seguito".

Sempre in quell'anno Illingworth⁹, l'Autore del famoso libro *Segni e sintomi in pediatria*, con uno scritto intitolato "three-months' colic" (coliche del primo trimestre) descriveva nei dettagli questa condizione (*Box 1*).

Nell'oramai lontano 1985 è stato affrontato questo argomento su *Medico e Bambino*¹⁰. Quella messa a punto rimane ed è ricordata come una delle pubblicazioni più apprezzate della ri-

vista e così abbiamo pensato di rivisitare l'argomento sulla base dell'attuale "clinical evidence", ma riprendendo tutti i passaggi più belli e caratterizzanti di quell'articolo (i pezzi originali sono riportati in corsivo nei riquadri).

«... La conoscenza che le coliche scompaiono comunque verso i tre-quattro mesi offre al pediatra la giustificazione di affrontare il problema solo attraverso una sdrammatizzazione verbale. Certamente questo approccio sarà valido in una parte dei casi, quelli cioè con sintomatologia più lieve e

Box 1 - LA DESCRIZIONE DEL LATTANTE DURANTE LE COLICHE

«Il bambino senza alcuna causa scatenante appare irrequieto e inizia improvvisamente a strillare con toni alti, penetranti; inizialmente può apparire pallido (subcianotico a volte), poi il pianto si fa "rabbioso" e il bambino diventa rosso in volto, la fronte corrugata, stringe i pugni, flette le gambe sull'addome, fa movimenti di suzione, ma senza trarre stabile consolazione dal seno o dal succhiotto. Tra una crisi di pianto e la successiva il bambino si calma, quasi si addormenta, a volte sembra trovare sollievo con la posizione prona, dopo una scoreggia, raramente con la poppata, ma perlopiù ogni tentativo di calmarlo risulta vano; di regola le crisi di pianto sono più frequenti e accentuate nelle ore serali» ("quando il papà ritorna a casa dal lavoro", ndr).

in cui c'è una maggiore disponibilità (o capacità) dei genitori a tollerare il sintomo del bambino. Ma, in casi non del tutto eccezionali, si può arrivare a una situazione difficilmente sopportabile (insonnia, senso di frustrazione materno) che può avere come conseguenza un rilevante disturbo della reazione del bambino con i suoi genitori. Ben si comprende, quindi, come possa apparire in questi casi poco adeguato l'intervento del pediatra che si limiti a pronunciare sbrigativamente frasi del tipo: "state tranquilli, sono le solite coliche dei tre mesi" oppure "tutti i bambini hanno le coliche; passeranno tra un paio di mesi".

Questo atteggiamento (e l'insuccesso che può derivarne) esprime evidentemente la differenza del vissuto del problema tra i suoi protagonisti nell'ambulatorio; quello del medico è caratterizzato da una certa serenità, meglio forse dire soddisfazione: capisce subito di cosa si tratta (cosa che non sempre capita), è per questo soddisfatto e tranquillo perché può dare con sicurezza la prognosi, che è buona. La famiglia sta chiedendo invece qualcosa d'altro: il disturbo del bambino (e anche quello dei genitori...) è "vivo", drammatico, perché non sopportabile più "neanche per un minuto"; la rassicurazione sul futuro non basta, occorre un aiuto reale per uscire subito dal problema.» (da Medico e Bambino 1985¹⁰)

Nella *Figura 1* (sempre da *Medico e Bambino 1985¹⁰*) viene raffigurata la successione degli eventi che il lattante con coliche mette in moto all'interno della famiglia.

Le dinamiche interpersonali, tra genitori e bambino e tra genitori e pediatra, caratterizzano il "grande" problema delle CG e, nello stesso tempo, ne rappresentano la chiave di lettura che, soltanto se correttamente compresa, permette al pediatra di risultare utilmente coinvolto.

IPOTESI EZIOPATOGENETICHE

Malgrado più di quarant'anni di letteratura dedicata al problema del lattante con CG e malgrado la frequenza delle stesse non è stata ancora definita una causa certa.

In letteratura troviamo alternativamente valorizzate ipotesi organiche e comportamentali, tutte con qualche elemento di evidenza, ma comunque sempre insufficienti per una spiegazione definitiva del problema. In realtà è molto probabile che le CG siano, più semplicemente, il risultato della interazione sinergica di fattori biologici (di cui sopra) e comportamentali.

Non è mai stata documentata alcuna correlazione tra incidenza delle CG e sesso, razza, stagionalità o età gestazionale^{12,13}. Possibile invece l'associazione con il livello di scolarizzazione materna e la primiparità^{12,14}. Una sintesi delle ipotesi che sono state formulate nel corso del tempo è riportata nel *Box 2*^{2,15-35}.

L'APPROCCIO DIAGNOSTICO

«La distinzione con il pianto da "cause banali" (pianto da sete, o fame, caldo, freddo, pannolino sporco) non costituisce un vero problema sia perché mancano in questi ultimi casi i connotati drammatici della colica, sia per l'immediata risoluzione con il rimedio specifico.» (da Medico e Bambino 1985¹⁰)

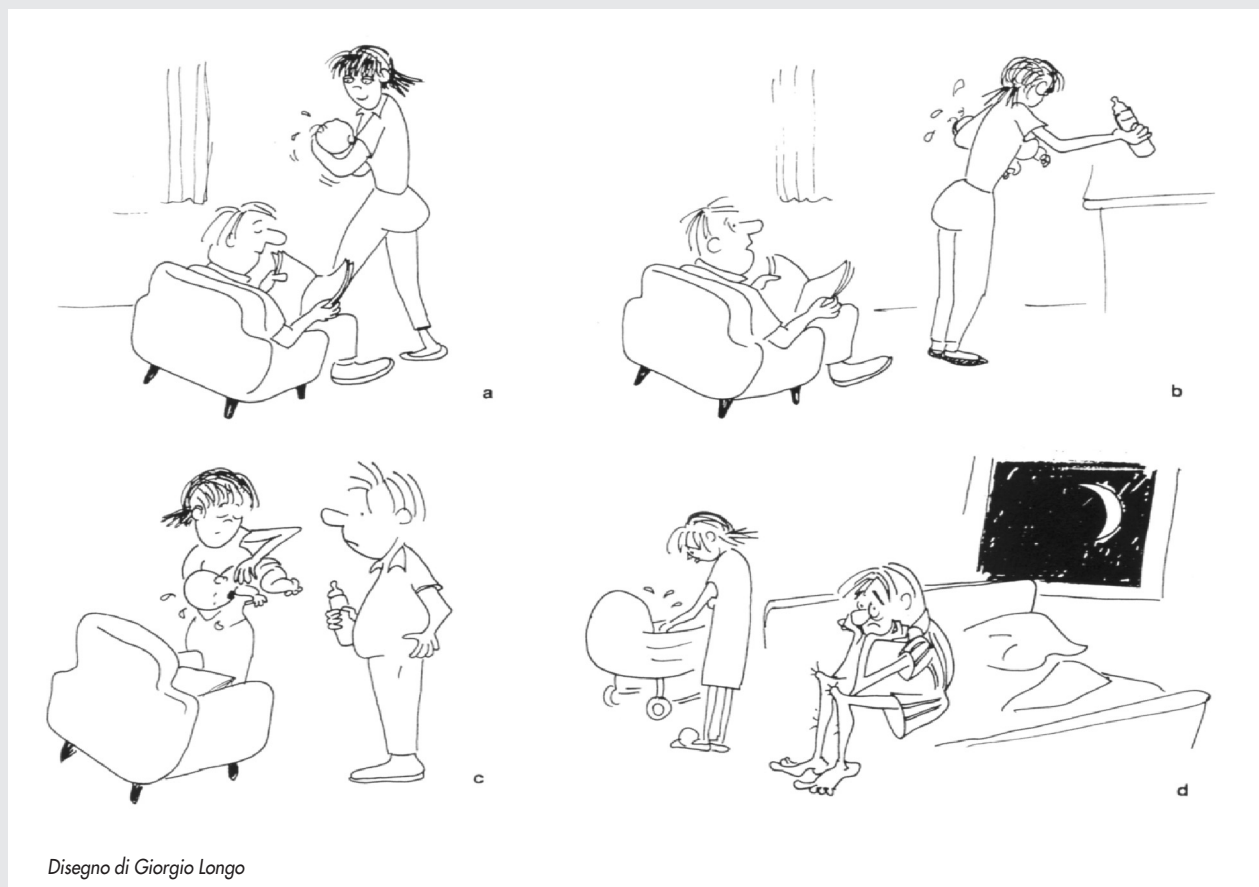
Ma questo non significa che le CG siano un problema banale e tanto meno da banalizzare. Come abbiamo già ricordato, i genitori che si rivolgono al pediatra per un consiglio hanno il più delle volte un vissuto molto pesante, si sentono stanchi e inadeguati e temono che il bambino possa avere una malattia seria. È fondamentale pertanto che il pediatra svolga completamente la sua parte raccogliendo attentamente la storia e visitando con cura il bambino. Non va dimenticato che il 5% dei bambini con pianto eccessivo possono avere una causa organica: patologie del SNC con ipertensione endocranica (ad esempio, ematoma subdurale); impatto fecale; reflusso gastroesofageo; otite acuta; ma anche fratture ossee (magari da abuso fisico) o più banalmente un corpo estraneo nell'occhio³⁶.

È fondamentale quindi, oltre che accertarsi che il bambino sia cresciuto come atteso, visitarlo svestito per poter apprezzare eventuali ematomi cutanei o segni di fratture ossee, ma anche perché la stessa visita, completa e accurata, rappresenta per i genitori un momento fondamentale di rassicurazione.

IL TRATTAMENTO (COSA FARE?)

Non c'è nessun intervento che si dimostri utile in tutti i casi anche perché, come già detto, si tratta di una condizione certamente multifattoriale. Dovremmo quindi cercare di determinare la più probabile spiegazione per ciascun bambino e decidere, in base a

IL LATTANTE CON COLICHE GASSOSE E L'INTERAZIONE CON LA FAMIGLIA



Disegno di Giorgio Longo

Così descrive Bakwin¹¹ la successione degli eventi: «quando il bambino si inquieta e piange e sembra essere disturbato da qualcosa, viene di solito apportata qualche modifica nell'alimentazione. In genere la mamma ritiene che il bambino abbia fame e offre un pasto supplementare. Il piccolo succhia il pasto voracemente, ma continua a piangere e mostra di star male. La mamma offre allora ancora un pasto, ma il bambino ancora piange. Nel tentativo di quietarlo lo tiene in braccio, cammina tenendolo in braccio, gli dà pacchette, lo ninnola ballando, lo accarezza, lo dondola. Quando non ottiene risultato, può anche decidere di lasciarlo da solo a piangere... qualche volta la madre è rimproverata dai nonni di non saperci fare: le vengono dati consigli di maneggiare il bambino in maniera diversa, cosa che la rende più insicura e nervosa. Metti nel quadro il padre che rientra nel mezzo della colica a tardo pomeriggio e che protesta perché non riesce a dormire la notte e non sarà difficile credere che la madre del bambino sia tesa, ansiosa ed esaurita... Il malessere del bambino continua e il comportamento della madre diventa a circolo vizioso sempre più inadeguato... I genitori si sentono frustrati e sfiniti fisicamente e possono anche arrivare a esprimere il desiderio che il bambino non fosse mai nato...»¹⁰

Figura 1

questa, gli interventi più idonei da mettere in atto. In questo modo si riesce quantomeno a diminuire l'ansia e il conseguente affanno e impaccio dei genitori nel cercare soluzioni di volta in volta sempre più inutili e frustranti.

Ma certamente, per prima cosa, i genitori vanno tranquillizzati e rassicurati sulla benignità e transitorietà delle

CG e vanno rafforzati e condivisi tutti i comportamenti corretti, già da loro adottati, senza soffermarsi a criticare e biasimare quelli che riteniamo inutili o dannosi.

Trattamento farmacologico

Il **simeticone** (*Mylicon*, *Meteosim*), farmaco innocuo e da banco, con atti-

vità antimeteorica, è il prodotto più prescritto e/o autoprescritto. Questo in linea con l'ipotesi prevalente che vuole nell'eccessiva presenza di gas nelle anse intestinali la causa delle CG. Uno studio multicentrico randomizzato e controllato (RCT) non ha però evidenziato alcun beneficio dal simeticone, come neppure la valutazio-

Box 2 - LE IPOTESI EZIOPATOGENETICHE DELLE COLICHE GASSOSE

L'ipotesi che si tratti di coliche collegate all'**eccessiva presenza (ingestione; produzione) di aria nelle anse intestinali** rimane certamente la più gettonata, tanto da dare, almeno da noi, il nome al problema (coliche gassose). Essa discende dal comune rilievo che in questi bambini l'addome appare globoso e ipermeteorico; dalla frequente osservazione che l'emissione di aria è seguita da una transitoria remissione del pianto e, non da ultimo, dalla dimostrazione che i lattanti al seno con coliche presentano una microflora intestinale con più batteri Gram-negativi anaerobi e meno lattobacilli rispetto ai controlli senza coliche¹⁵. Ma una dimostrazione di un eccesso di gas intestinale nei bambini con coliche rispetto ai coetanei "tranquilli" non è mai stata data¹⁶ e nemmeno è stato definito l'eventuale perché dell'eccesso d'aria nell'intestino: eccessiva ingestione o produzione; intolleranza al lattosio; allergia al latte?

È stato anche rilevato (anche radiologicamente) che le coliche sono legate a un'**eccessiva dinamica della peristalsi**, frutto di un eccesso di motilità intestinale¹⁷⁻¹⁹. Questa possibilità sarebbe suffragata dal beneficio ottenibile con l'uso di farmaci anticolinergici². Sembra inoltre che i livelli plasmatici e intestinali di motilina varino, non solo o non tanto in rapporto all'alimentazione del lattante (latte materno o di formula), quanto all'esposizione materna al fumo di sigaretta. Questo spiegherebbe perché tra le famiglie dei fumatori vi è un'incidenza più alta di bambini con coliche¹⁸.

È stata anche documentata una associazione tra CG e bassi livelli plasmatici di colecistochinina, sostanza che provoca la contrazione della colecisti, inducendo un senso di sazietà e di calma nel bambino. Bassi livelli post-prandiali di colecistochinina indurrebbero ipocontrattilità della colecisti e di conseguenza il pianto eccessivo nel lattante²⁰.

Ma l'ipotesi più frequentemente dibattuta è quella che vorrebbe le CG come l'espressione di una **allergia alimentare**, al latte vaccino in particolare²¹⁻²³. Questa ipotesi è sostenuta specialmente dagli effetti ottenuti mediante diete di eliminazione. Lo studio più significativo sull'argomento è quello condotto da Jakobsson e coll.^{21,22} scatenando le coliche mediante la somministrazione alla madre (del bambino "colicky" allattato al seno) di piccole quantità (capsule) di beta-lattoglobulina bovina contro placebo. Sia l'effetto scatenante della somministrazione sia l'effetto nullo del placebo erano inequivocabili, ma il numero delle osservazioni è limitato. Uno studio che ha confrontato i periodi di pianto dei lattanti al seno con quelli al biberon ha rilevato che questi ultimi hanno una più distribuita frequenza del pianto nelle 24 ore, mentre nei primi sono prevalenti le coliche pomeridiane e serali²⁴. Gli Autori hanno ipotizzato che questo possa dipendere dalla ritardata presenza nel latte materno della beta-lattoglobulina che raggiunge il suo picco appena 8-12 ore dopo un pasto di latte (la colazione del mattino, appunto)²⁵. E ancora a sostegno dell'ipotesi allergologica vi sarebbe l'evidenza che i bambini con importanti CG hanno con maggiore frequenza una storia familiare di atopia e hanno mostrato in un follow-up di 10 anni di andare più incontro rispetto ai controlli a malattie allergiche (rinite, asma e dermatite atopica)^{5,26,27}.

Accanto all'allergia alimentare, l'ipotesi proposta con maggiore insistenza è che le CG rappresentino la spia di un **problema relazionale madre/bambino**. In questo caso ad essere colpevolizzata è l'ansia dei genitori e della mamma in particolare. Di fatto le CG si osservano più frequentemente nei primogeniti e nelle classi sociali più elevate^{28,29} con le madri più apprensive e iperprotettive, mentre sostanzialmente scompaiono nel lattante ricoverato quando affidato alle cure infermieristiche¹⁴. Inoltre il rischio di CG è tre volte maggiore nei figli di madri che vivono con ansia la gravidanza o che sono depresse³⁰. In uno studio longitudinale e prospettico condotto su 78 coppie madre-figlio³¹ le madri di lattanti con coliche (n=17) sono risultate significativamente più insicure nella vita, e più predisposte alla depressione postpartum, ma anche con maggiori problemi relazionali con il figlio e difficoltà a entrare nel ruolo di madre rispetto alle donne con figli senza coliche (n=61). E molte sono state in letteratura le conferme in questo senso^{30,32}. Un altro fattore che avvalorava l'importanza della componente psicologica è dato dalla dimostrazione che i bambini di donne sposate o con un partner fisso sembrano avere un rischio al di sotto del 70% di sviluppare CG, rispetto ai figli di donne single: questo probabilmente per l'effetto positivo di un supporto psicologico, indipendentemente da altri fattori causali³³. Peraltro, chi ha seguito e analizzato nel tempo queste famiglie sotto il profilo psicofisico ha trovato ben poco^{34,35}.

ne fatta con dati aggregati di tre differenti ricerche^{37,38}. Evidentemente il farmaco non ha la proprietà di rimuovere/modificare il meteorismo, o in al-

ternativa l'eccesso di aria nell'intestino è soltanto un epifenomeno, un segno clinico che caratterizza il lattante con coliche, ma non la causa delle stesse.

Esiste, al contrario, una revisione sistematica della letteratura pediatrica³⁷ che dimostra l'efficacia verso placebo dei farmaci anticolinergici (**diciclomide** e **dicloverina**) con un beneficio atteso molto buono: percentuale di successo del 46% (da 33% a 60%). Entrambe le molecole hanno un'azione antispastica diretta sul tratto gastrointestinale ed effetti anticolinergici simili a quelli dell'atropina. Il più utilizzato dei due, il diciclomide (*Bentil*), è stato però associato nel lattante a effetti secondari importanti nell'8% dei casi (apnea, convulsioni, sincopi, ipotonia e coma)³⁹ e non è più commercializzato, mentre la dicloverina non è presente in Italia per uso pediatrico.

Per contro, il **cimetropio bromuro** (*Alginor*), antimuscarinico con buona attività spasmolitica sulla muscolatura liscia intestinale, non è in commercio negli Stati Uniti e per questo ha una letteratura molto più povera alle spalle, pochi lavori, un solo RCT e tutti fatti in Italia^{40,41} dove il prodotto è molto utilizzato anche con questa indicazione. La dose consigliata è di 1,2 mg/kg (3 gtt/kg di *Alginor*), la dose più elevata, prevista dal foglietto illustrativo (5 gtt/kg), non offre reali vantaggi, mentre procura più facilmente effetti collaterali⁴¹. Nelle due esperienze di letteratura citate il farmaco è stato somministrato un'ora prima della poppata⁴¹ o all'inizio della crisi di pianto⁴⁰ con una riduzione attesa del 63% nella durata delle CG⁴⁰. L'uso del cimetropio bromuro non è associato ad alcun effetto collaterale grave, ma può procurare stipsi e sonnolenza, entrambe reversibili dopo la sospensione^{40,41}.

Interventi dietetici

L'allattamento al seno va incoraggiato perché non vi sono differenze nella frequenza delle CG tra allattati al seno o con biberon³³. Seguendo l'ipotesi che le CG siano l'espressione di un'allergia alimentare, alcuni (pochi) studi hanno cercato di misurare l'effetto del cambio del latte nei bambini allattati artificialmente o delle diete allergiche per la madre (nei bambini allattati al seno). Per passare in rassegna le evidenze dell'efficacia degli interventi dietetici nelle CG del lattante ab-

Box 3 - EVIDENZE SULL'EFFICACIA DEGLI INTERVENTI DIETETICI NELLE COLICHE GASSOSE
Restrizioni alla dieta della madre

Tre RCT hanno valutato l'efficacia del mettere a dieta la mamma che allatta⁴³⁻⁴⁵. Due lavori sono stati realizzati dallo stesso gruppo a distanza di 10 anni^{43,44}. Il primo di questi⁴³, che ha studiato 122 lattanti, presenta risultati di difficile interpretazione in quanto ha aggregato gli allattati al seno (67%) con quelli al biberon (33%). Comunque all'analisi combinata le CG si sono ridotte in modo sensibile (miglioramento pari o superiore al 25% dopo 8 giorni di dieta) nel 61% del gruppo in trattamento ipoallergenico vs il 43% del gruppo di controllo (riduzione assoluta del rischio=18%, NNT=5,5). Nel secondo e più recente lavoro di Hill⁴⁴ sono stati reclutati soltanto bambini allattati al seno: 107 lattanti nelle prime 6 settimane di vita. La dieta proposta alla madre nel gruppo di intervento era stretta e prevedeva l'esclusione di latte, uovo, pesce, frumento e frutta secca; la dieta era invece libera nel gruppo di controllo. L'esito principale era la riduzione di almeno il 25% del tempo di colica a 8 giorni dalla dieta. La risposta (riduzione di pianto/agitazione >25%) è stata maggiore nel gruppo in trattamento dietetico rispetto ai controlli (74% vs 37%, riduzione assoluta del rischio=37%, NNT=2,7). Tradotto in termini pratici, questo significa che negli ultimi due giorni dello studio i lattanti delle madri a dieta hanno pianto all'incirca 7 ore al giorno, gli altri 8 ore e mezza. Non sorprende pertanto che le madri non siano state in grado di apprezzare queste differenze.

Il terzo RCT, il più vecchio⁴⁵, ha studiato l'effetto dell'esclusione dalla dieta della mamma del solo latte e derivati. In questo studio non sono state evidenziate differenze significative tra il gruppo di intervento e i controlli, ma è stata notata una chiara tendenza al beneficio nel sottogruppo di bambini di mamme atopiche.

Per valutare l'effetto dell'eliminazione del latte e derivati alla mamma ci è sembrato però opportuno allargare la ricerca bibliografica anche su studi non controllati. Questo per approfondire meglio le potenziali ricadute di una dieta limitata alla sola esclusione dei latticini, che è più vicina alle abitudini dei pediatri italiani (o almeno di quelli che conosciamo), mentre ci sembra che una dieta anallergica stretta come quella utilizzata negli studi di Hill⁴³⁻⁴⁴, anche se dotata di maggiore evidenza scientifica, è molto improbabile che possa essere consigliata e accettata. Abbiamo così trovato altri due lavori prodotti da Jakobsson e Lindberg, il primo con eliminazione di latte vaccino nel 1978⁴⁶, il secondo (già citato nel Box 2) nel 1983²¹. Nel primo (non randomizzato né controllato) è stata dimostrata la scomparsa delle coliche in 13 su 18 bambini allattati al seno e la ricomparsa in 12 su 13 alla reintroduzione dei latticini alla nutrice. Lo studio purtroppo non riporta alcuna definizione di "scomparsa delle coliche". Da sottolineare comunque che, analogamente allo studio di Evans⁴⁵, la storia familiare di allergia è risultata un elemento correlato con la maggiore efficacia della dieta. Nel secondo lavoro²¹, su 66 lattanti con CG, 35 hanno risposto con la scomparsa delle stesse alla dieta senza latte e latticini della madre. Con disegno successivo cross-over 16 di queste 23 madri sono state sottoposte nuovamente a scatenamento in doppio cieco con capsule contenenti proteine del siero di latte vaccino. In realtà solo 10 donne hanno alla fine partecipato a questa seconda fase dello studio. In 9 su 10 bambini le CG riapparivano con buona correlazione quando le madri assumevano le capsule contenenti le proteine di latte vaccino. Nello stesso lavoro di Ventura dalla cui rilettura siamo partiti è riportato anche, brevemente, un lavoro collaborativo di pediatri del Friuli Venezia Giulia (oggi non valutabile), in cui in 30 su 37 bambini (al seno o al poppatoio) l'eliminazione del latte vaccino ha fatto cessare le coliche e la successiva somministrazione le ha riscatenate.

Sostituzione del latte vaccino formulato con formula ipoallergenica (idrolisati di caseina o di siero) o latte di soia

Due RCT hanno valutato l'effetto del cambio del latte vaccino formulato con idrolisati di caseina^{44,47}. Dello studio di Hill⁴⁴ abbiamo già detto nel paragrafo precedente. Il secondo studio di Forsyth⁴⁷ è un cross-over in doppio cieco che in soli 17 lattanti ha studiato l'effetto di 3 diversi cambiamenti apportati alla dieta del bambino per 4 giorni: i bambini, allattati artificialmente, ricevevano alternativamente idrolisati di caseina e latte vaccino. A partire dalla terza modifica dietetica tra i gruppi in esame non si osservavano differenze di rilievo nell'incidenza delle coliche, ma 8 su 17 bambini (47%) hanno abbandonato lo studio prima del termine.

Secondo la revisione sistematica pubblicata su *Pediatrics*² l'analisi stratificata dei dati metterebbe in evidenza un miglioramento maggiore della sintomatologia nei bambini randomizzati alla formula ipoallergenica vs gruppo placebo. Come riporta però *Clinical Evidence*⁴²: «... nel sottogruppo dei bambini allattati artificialmente il numero dei partecipanti era troppo piccolo per poter identificare o escludere effetti importanti».

A corollario di questi due RCT, vi è anche un piccolo studio su 22 bambini con coliche, nel quale è stata avviata la nutrizione con idrolisati di caseina e successivamente eseguito un challenge con latte vaccino. Inizialmente con l'introduzione dell'idrolisato di caseina si ebbe un miglioramento nell'intensità e nella durata delle coliche in 15 su 22 lattanti. Al successivo challenge con reintroduzione del latte vaccino, si riscontrò un aumento della durata (> o = 1,5 h) in questo gruppo di lattanti se confrontati con il gruppo placebo⁴⁸.

Rispetto agli idrolisati di siero le due revisioni sistematiche già citate^{2,42} non identificano studi di qualità adeguata. Un RCT in doppio cieco su 43 lattanti pubblicato da Lucassen nel 2000⁴⁹ ha trovato che la formula a base di idrolisati di siero (23 lattanti) riduceva il tempo di pianto quotidiano, rispetto alla formula standard (pianto ridotto di 63 minuti al giorno; IC 95%: 1-127 minuti).

Infine, soltanto due piccoli RCT hanno studiato l'efficacia della sostituzione del latte vaccino con latte di soia^{50,51}. Nello studio di Campbell (19 lattanti) il cambio tra formula e latte di soia ha prodotto un dimezzamento nella durata delle stesse⁵⁰. L'altro studio⁵¹ non ha fornito invece prove sufficienti, ma ha considerato solo lattanti ricoverati in ospedale a causa delle CG e ha usato metodi qualitativamente inadeguati.

Sostituzione del latte vaccino con latte a basso contenuto di lattosio

Seguendo l'ipotesi di una possibile intolleranza transitoria al lattosio sono stati prodotti ben quattro RCT. Stahlberg nel 1986⁵² e Miller nel 1990⁵³ hanno studiato una decina di bambini, ciascuno senza riscontrare alcun miglioramento. Kearney nel 1998⁵⁴, studiando 13 bambini, trovò che l'uso di latte trattato con lattasi era associato a una riduzione significativa della durata del pianto (1,1 ore al giorno). L'ultimo studio⁵⁵, quello con maggiore numerosità campionaria (53 bambini), ha rilevato una riduzione della durata del pianto, ma le differenze non sono risultate significative (durata mediana del pianto 11,0 ore con i latti trattati con lattasi vs 14,1 ore con i latti non trattati; differenza mediana 23%; p=0,09).

biamo utilizzato due revisioni sistematiche della letteratura^{2,37} e il capitolo "Infantile colic" pubblicato su *Clinical Evidence* (aggiornato al 2004)⁴². Abbiamo inoltre realizzato una ricerca in *PubMed* e nella *Cochrane Library* per identificare studi pubblicati non compresi nei tre lavori sopracitati. Nel principale database della *Cochrane* sono al momento presenti solo due protocolli di revisioni sistematiche in scrittura. *PubMed* ha consentito di identificare un solo studio aggiuntivo⁴³.

Nel *Box 3* è riportata la valutazione analitica dei singoli studi prodotti sulle restrizioni alla dieta della madre^{21,43-46}, sulla sostituzione del latte vaccino formulato con formula ipoallergenica o latte di soia^{2,42,47-51} e sulla sostituzione del latte vaccino con latte a basso contenuto di lattosio⁵²⁻⁵⁵.

Riportiamo qui di seguito la sintesi delle evidenze che se ne ricavano e le possibili implicazioni per la pratica.

Restrizioni alla dieta della madre

La revisione critica dei lavori suggerisce un possibile vantaggio dal mettere le mamme che allattano in dieta anallergica, specie se di costituzione atopica³⁷. Tuttavia gli studi disponibili non sono ancora di qualità sufficiente per raccomandarlo con un alto livello di evidenza.

L'unico studio di discreta qualità metodologica, randomizzato e controllato⁴³, è stato fatto sottoponendo le nutrici a una restrizione alimentare difficilmente proponibile nella pratica corrente e con un beneficio clinicamente poco rilevante tanto da non essere percepito dalle madri.

Sostituzione del latte vaccino formulato con formula ipoallergenica (idrolisati di caseina o di siero) o latte di soia

Vi sono evidenze per suggerire un qualche possibile vantaggio dal togliere il latte vaccino e sostituirlo con un latte ipoallergenico o il latte di soia. *Clinical Evidence*⁴² conclude per la probabile utilità della sostituzione della formula standard con idrolisati di siero e per l'utilità non accertata degli altri interventi (sostituzione con idrolisati di caseina, latti di soia). Le due revisioni

sistematiche^{2,37} sono invece più a favore che contro la sostituzione con idrolisati di caseina e latti di soia, a dimostrazione di quanto sia poi difficile decidere quando le prove a disposizione sono insufficienti o di bassa qualità metodologica, come in questo caso. Nella pratica il cambio di latte dalla formula di latte vaccino alla soia è il più facile da proporre, ma è anche quello meno studiato. E va considerato anche che nei primi tre mesi di vita il latte di soia non rappresenta il latte di scelta per la prevenzione e la terapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino, sempre che le CG rappresentino realmente un problema con questa eziologia.

Sostituzione del latte vaccino con latte a basso contenuto di lattosio

*Clinical Evidence*⁴² e le due revisioni sistematiche^{2,37} concordano nel sancire l'inutilità di questo intervento, anche perché gli studi hanno utilizzato un disegno crossover che mal si adatta a un problema come quello delle coliche che presenta un'ampia variabilità nel decorso naturale.

Per completezza ricordiamo che non si sono dimostrati di alcuna utilità i latti arricchiti di fibre³⁷.

ALTRI TRATTAMENTI

Portare il lattante che strilla a fare un **giretto in macchina** è da tutti considerato il rimedio più efficace, e i medici astanti lo possono confermare perché il bambino, che i genitori disperati alla fine decidono di portare in ospedale, all'arrivo in Pronto Soccorso, di regola, dorme come un angioletto. Però lattanti posti in un simulatore di viaggio in automobile non hanno mostrato di trarre giovamento da questo artificio⁵⁶.

Dello stesso significato anche la valutazione che viene fatta per misurare l'utilità del **cullare il bambino**. Le mamme che hanno tenuto in braccio il bambino, indipendentemente dal pianto, per almeno tre ore in più al giorno, hanno ottenuto una riduzione del tempo del pianto di soli 3 minuti rispetto alle madri che seguivano soltanto semplici e generici consigli

di gestione. Questa resistenza allo "scarrozzamento", così diversa dal bambino normale, viene considerata dagli Autori del lavoro come un aspetto caratterizzante e in qualche modo indicativo di una reale diversità di temperamento di questi bambini⁵⁷.

Al contrario sembra funzionare l'accorgimento di **limitare le stimolazioni** (cullamento e stimoli uditivi) fino a lasciare il bambino da solo nel caso il suo pianto diventi non più sopportabile.

L'efficacia di questo intervento è stata dimostrata da un RCT⁵⁸ che partiva dall'osservazione che, mentre a casa il tempo e la fatica che i genitori impegnano nel cercare inutilmente di consolare il lattante che piange è l'aspetto più caratterizzante del problema, il bambino con CG migliora rapidamente in ospedale, dove l'assistenza non può che essere razionalizzata. Dopo 7 giorni erano stati giudicati come migliorati ben 14 su 15 bambini contro appena 6 su 12 nel gruppo di controllo (NNT=2).

Sembra lecito peraltro mantenere qualche riserva su questo risultato che potrebbe essere stato determinato semplicemente dalla diversa percezione del pianto da parte delle madri alle quali era stato raccomandato di stare tranquille e di "non curarsi troppo del bambino anche quando strilla".

Altre specifiche e classiche tecniche come il cullare dolcemente, l'uso del succhiotto, il rispetto del ritmo giorno/notte, l'uso dell'infant-seat ecc. non hanno prodotto alcun beneficio aggiuntivo al semplice intervento consolatorio basato sull'informazione e sulla rassicurazione^{37,56}.

L'effetto del **counselling** è stato confrontato con quello della dieta priva di latte⁵⁹: la dieta ha ridotto mediamente da 3 a 2 le ore di pianto/die, il semplice counselling le ha ridotte da 3 a 1/die.

I **massaggi** non hanno mostrato di produrre alcun miglioramento del pianto e pertanto non vanno consigliati⁶⁰, come pure nessun beneficio è stato riscontrato dalle tecniche chiropratiche confrontate con il placebo⁶¹.

Un singolo ma metodologicamente

Aggiornamento

corretto RCT avrebbe documentato dopo 7 giorni un chiaro effetto di un **tè alle erbe** (camomilla, verbena, liquirizia, finocchio e menta balsamica) zuccherato e somministrato fino a tre volte al giorno in occasione delle coliche (150 ml per dose): 19 bambini su 33 (57%) si sono fortemente giovati dall'infuso contro soltanto 9 su 35 (26%) di quelli che hanno assunto soltanto l'acqua zuccherata (NNT=3)⁶². È però un'evidenza legata a un singolo studio e con un numero relativamente basso di bambini.

Inoltre questo intervento andrebbe consigliato con molta cautela⁶³, data la molteplicità dei prodotti di erboristeria, la non standardizzazione delle componenti (e quindi del dosaggio) e la possibilità che una regolare assunzione di quantità non irrilevanti di acqua interferisca negativamente con la normale alimentazione.

IL DESTINO DEL BAMBINO CON COLICHE GASSOSE

Le coliche infantili migliorano con il tempo. Uno studio⁶⁴ ha rilevato che il 29% dei bambini di 1-3 mesi piange per più di 3 ore al giorno, ma a 4-6 mesi la prevalenza crolla al 7-11%.

«La prognosi è pertanto buona per quanto riguarda il sintomo coliche, anche se molti studi dimostrano che il lattante con coliche abbia un rischio aumentato di incorrere in manifestazioni atopiche, sia di presentare nel primo anno di vita disturbi del sonno, ma anche dell'attenzione, dell'umore ecc., per cui può essere definito di temperamento "difficile".» (da Medico e Bambino 1985)¹⁰

Coliche e atopia

Le affermazioni pubblicate su *Medico e Bambino* nel 1985¹⁰ erano supportate da un ponderoso studio, ormai datato, che Martin aveva pubblicato nel 1956⁶⁵ su una casistica molto ampia (905 neonati) e dimostrava che il rischio di avere le CG per un neonato senza familiarità per atopia è del 25% e sale al 60% se c'è un genitore atopico e al 78% se c'è atopia biparentale.

Più recentemente su questo tema sono stati pubblicati due studi prospettici su larga casistica e con lungo follow-up di 10 e 11 anni, che hanno prodotto però risultati opposti: Castro-Rodriguez¹² non trova alcuna associazione tra CG e malattie allergiche, mentre Savino²⁶ riporta risultati molto significativi. Questa differenza va probabilmente riferita a un diverso criterio adottato per definire il lattante con coliche gassose⁶⁶ (Box 4)^{12,26,67}.

Box 4 - EVIDENZE A FAVORE E CONTRO L'ASSOCIAZIONE FRA COLICHE GASSOSE E MALATTIE ALLERGICHE E/O DISTURBI COMPORTAMENTALI

Coliche gassose e malattie atopiche

Il primo studio¹² su 90 bambini con CG (criterio di selezione peraltro poco chiaro) ritrova soltanto una maggiore frequenza di familiarità per rinite allergica, ma non per i livelli di IgE materni e paterni che sono simili nei due gruppi. Inoltre nessun aumento di incidenza di rinite allergica, eczema, asma, né cutipositività per gli inalanti, né incremento delle IgE sieriche nel gruppo di bambini con coliche confrontato nel tempo a 3, 6, 11 anni, con il gruppo di bambini senza coliche.

Nel secondo studio²⁶ sono stati arruolati 103 lattanti con CG definite secondo i criteri di Wessel, che sono quelli più comunemente adottati. L'obiettivo degli Autori era quello di valutare a distanza di anni l'eventuale associazione non soltanto con le malattie atopiche, ma anche con patologie gastrointestinali e disturbi comportamentali. A 10 anni 93 bambini hanno completato la ricerca. Risulta chiara l'associazione con tutte le patologie allergiche respiratorie, l'allergia alimentare e la dermatite atopica.

Una forte associazione con la dermatite atopica era stata documentata anche in precedenza da Kalliomaki⁶⁷ che ha seguito fino ai due anni 116 bambini con coliche: di questi il 38% aveva avuto delle manifestazioni atopiche (il 93% di questi la dermatite atopica).

Coliche gassose e disturbi comportamentali

Nello studio di Savino²⁶ è segnalata un'associazione con i disturbi del sonno, definiti come irrequietezza e risvegli (> 0 = 5/notte). Rautava giunge a risultati simili su 338 bambini confrontati con 866 nel gruppo di controllo e follow-up di tre anni⁷⁰. Ma anche su questi aspetti la letteratura non è univoca e in un altro studio caso-controllo condotto con un follow-up di 4 anni, non è stata rilevata alcuna differenza comportamentale nella vita quotidiana dei bambini che avevano sofferto di coliche rispetto al gruppo di controllo, se non per una maggior fragilità-emozionabilità (piangono più facilmente, vengono turbati più facilmente, sono più negativi, non trovano piacere nel pasto)⁶⁸. Tuttavia è difficile determinare se queste "emozioni negative" siano il risultato dell'interazione madre-figlio "alterata" dal periodo di coliche, piuttosto che una caratteristica propria del bambino.

È interessante notare quanto l'interpretazione e le conseguenze delle cosiddette "emozioni negative" siano influenzate anche da un fatto culturale. Uno studio effettuato nell'Africa dell'Est, ad esempio, dimostrerebbe come i bambini con temperamento "difficile" siano quelli che sopravvivono più facilmente⁷¹.

La successiva domanda che ci si pone è se lo stesso rapporto genitori-figli può essere alterato dalla presenza delle CG, come risulta da un lavoro effettuato da Jacobson del 1995⁷². Uno studio prospettico condotto per 6 mesi dopo la nascita dimostrerebbe invece che, una volta che le CG si sono risolte, rimangono solo piccoli e irrilevanti effetti residui sui livelli di ansia e depressione materna³³. Probabilmente risolti il periodo di pianto inconsolabile, i genitori pongono la loro attenzione sugli aspetti positivi dello sviluppo del loro bambino. Infine va sottolineato che esiste un sottogruppo di bambini che presentano CG persistenti oltre i 3 mesi di vita (età in cui normalmente questo problema si risolve). Rispetto ai bambini con CG fugaci in questi viene segnalato un rapporto madre-figlio di tipo ansioso più radicato e persistente⁷² come pure maggiori problemi di iperattività e di condotta durante l'infanzia⁷⁴.

Problemi gastrointestinali

Oltre all'associazione con le malattie allergiche lo studio di Savino e collaboratori²⁶ ci mostra come vi sia nel bambino con CG una maggiore familiarità per malattie gastrointestinali (33% vs 12,5%; $p=0,031$) come pure una maggiore incidenza di dolori addominali ricorrenti (non legati a gastrite, ulcera peptica o stipsi). Lo stesso dato era già stato evidenziato da Cavinet⁶⁸, rivedendo in un follow-up durato 4 anni 50 bambini che avevano avuto CG nei primi mesi di vita. In questi è stato stimato un rischio 3 volte maggiore di dolori addominali ricorrenti⁶⁹.

Problemi psico-comportamentali

Controversa è la relazione tra le CG e lo sviluppo a distanza di problemi psico-comportamentali, disturbi del sonno, aggressività e/o arroganza^{62,67}. Resta da stabilire se il temperamento "difficile" del bambino sia la causa o la conseguenza delle coliche (Box 4)^{26,33,68-74}.

Le conclusioni che crediamo vadano tratte, anche in considerazione della grossolana variabilità dei risultati, sono che generalmente, almeno per quanto riguarda le classiche CG dei primi tre mesi, non ci dobbiamo attendere alcuna conseguenza comportamentale di rilievo nel lungo termine e di questo i genitori devono essere tranquillizzati. È altresì possibile che il temperamento "difficile" continui a rappresentare una costante di questi soggetti (dalla nascita all'età adulta), ma comunque sempre nell'ambito della normale variabilità individuale e forse con qualche ricaduta positiva di successo personale.

CONCLUSIONI

La rivisitazione della letteratura a distanza di 20 anni non ha prodotto sostanziali modifiche al nostro sapere rispetto a quanto conoscevamo 20 anni fa¹⁰. E per alcuni versi stupisce che, per un problema tanto frequente come quello delle CG, ci sia un così basso numero di studi di buona qualità metodologica. La maggior parte degli RCT analizzati presenta infatti campioni di dimensioni ridottissime (meno di 20

bambini), disegno crossover, alte perdite al follow-up, cecità non adeguatamente garantita. Di conseguenza le evidenze disponibili (quasi) mai riescono ad essere conclusive e anche le ipotesi eziopatogenetiche storicamente più accreditate e studiate (problemi relazionali madre/bambino; allergia alimentare) rimangono a tutt'oggi con ampi margini di incertezza.

Resta il fatto che il lattante con CG rappresenta per i genitori un problema serio.

«... il disturbo provocato dal bambino con coliche può raggiungere un vero e proprio livello di insopportabilità per i genitori, determinato da fattori quali l'affaticamento fisico e l'insonnia, ma anche dalla frustrazione: le loro aspettative e il bisogno naturale di un'interazione serena, immediatamente "positiva" con il bambino, vengono deluse. A questo punto è naturale che la tensione parentale si accumuli anche nel bambino che diventa sempre più inconsolabile, mentre ogni intervento dei genitori finisce con l'essere sempre più goffo e controproducente.» (da Medico e Bambino 1985¹⁰)

Detto questo e ricordando che un approccio basato sulle evidenze rende leciti soltanto pochi interventi, si può ben capire quanto importante possa essere in questo contesto la figura del pediatra e di un suo intervento serio, coerente, ma anche partecipato al problema.

La prima cosa che va detta ai genitori è che le CG si risolvono spontaneamente entro i 3-4 mesi di vita, non sono l'espressione di una specifica malattia né il segno di un difetto di attenzione o di cure. Fatto questo, la decisione sul da fare va presa di caso in caso.

L'utilizzo del **cimetropio bromuro** è giustificato, con un buon razionale eziopatogenetico alle spalle e scarsi effetti collaterali, ma gli studi che ne dimostrano l'efficacia sono in numero troppo basso per conclusioni definitive.

La stessa limitazione va fatta per l'uso del **tè alle erbe** dimostrato efficace in un singolo studio e con un numero relativamente basso di bambini. Inoltre questo è un intervento da consigliare con moderazione sia per la non standardizzazione nella composizione dell'infuso, ma anche, e più semplicemente, per non rischiare di interferire con l'adeguato apporto calorico e idrico del lattante.

La **dieta anallergica**, cambiando il latte vaccino con gli idrolisati spinti (meglio che con la soia), è un tentativo che può essere considerato e che potrebbe risultare utile specie nei bambini costituzionalmente atopici.

Quando deve essere messa a **dieta la mamma che allatta** la decisione va presa con un metro molto più restrittivo. L'efficacia in questo caso è stata sufficientemente dimostrata soltanto con una dieta molto stretta senza latte e derivati, ma anche priva di altri alimenti potenzialmente allergizzanti e specialmente del frumento. Di questi studi è però discutibile e criticabile la misura d'esito utilizzata (miglioramento della durata dei sintomi pari almeno al 25%), che può essere significativa sotto il profilo statistico, ma modesta nella sua ricaduta clinica e il più delle volte nemmeno percepita dalle madri.

L'efficacia dell'esclusione del solo latte e derivati dalla dieta della mamma che allatta ha un livello di evidenza più basso, ma certamente un margine di fattibilità molto più alto. Anche questo è comunque un intervento che va fatto in prima battuta con l'intento diagnostico e quindi per un tempo breve (alcuni giorni). E inoltre non deve essere assolutamente considerato come un intervento obbligatorio ma da utilizzare solo per coliche altamente disturbanti.

Infine sono stati proposti **altri metodi** per ridurre il pianto del bambino, come mettere il piccolo con le CG vicino a una asciugabiancheria, o allo stereo con la musica rock, oppure quello di portare il bambino a fare un girotto in macchina. Ai genitori esperti navigatori di internet vengono offerti molti articoli, la cui efficacia per il trattamento delle CG non è però mai stata dimostrata. Un prodotto chiamato "Gripe Water" che può contenere va-

Aggiornamento

MESSAGGI CHIAVE

□ L'eziologia delle coliche gassose ("infantile colic") non è ancora definita, ma è molto probabile che le coliche siano il risultato di un circolo vizioso tra fattori biologici e comportamentali.

□ I genitori del lattante con coliche possono avere un vissuto molto pesante. È fondamentale che il pediatra svolga completamente la sua parte, perché la sola rassicurazione sulla venialità e transitorietà del problema non basta.

□ Il farmaco più utilizzato, il simeticone, non si è dimostrato di alcun beneficio.

□ Gli studi che dimostrano l'efficacia del cimetropio bromuro, antimuscarinico con attività spasmolitica sulla muscolatura liscia intestinale, sono ancora di numero troppo basso per conclusioni definitive.

□ Vi sono elementi per suggerire qualche possibile vantaggio dalla sostituzione del latte vaccino con un latte ipoallergenico o mettere le mamme che allattano in dieta anallergica, specie se di costituzione atopica, ma gli studi disponibili non posseggono un livello di evidenza sufficientemente alto.

□ Un singolo, ma metodologicamente corretto RCT, avrebbe documentato un chiaro effetto del tè alle erbe, ma bisogna tener conto della molteplicità e non standardizzazione dei prodotti di erboristeria.

□ Tutti gli altri metodi proposti e comunemente adottati per ridurre il pianto del bambino (dalla musica rock al giretto in macchina) non hanno evidenza scientifica.

□ Per tutto quanto sopra è importante che i pediatri siano garanti dell'innocuità degli interventi attuati e guida seria e amichevole dei genitori.

□ Per quanto riguarda la prognosi nel lungo periodo ci sono risultati contrastanti sia per quanto concerne le malattie allergiche e gastrointestinali che i disturbi del comportamento. È altresì possibile che il temperamento "difficile" continui a rappresentare una costante di questi soggetti.

rietà di erbe e oli vegetali, come cardamomo, camomilla, cannella, chiodo di garofano, aneto, finocchio, ginger, limone, liquirizia, menta e achillea mil-

lefoglie, è reperibile on-line e nei negozi di alimenti "naturali". Questo prodotto, come altri infusi similari, non sono, come già si è discusso prima, completamente privi di rischi. Nello stesso modo ogni rimedio consigliato da familiari e amici può risultare efficace, l'importante è che non sia invasivo o potenzialmente dannoso. Per tutto questo è importante che i pediatri siano garanti dell'innocuità di ogni intervento proposto e guida seria e amichevole dei genitori.

Indirizzo per corrispondenza:

Giorgio Longo

e-mail: longog@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Brazelton RB. Crying in infancy. *Pediatrics* 1962;29:579.
2. Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics* 2000;106:184-90.
3. Lucassen PL, Assendelft WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child* 2001;84:398-403.
4. Hide DW, Guyer BM. Prevalence of infant colic. *Arch Dis Child* 1982;57:559-60.
5. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics* 1954;14:421-35.
6. Cavinet C, Jakobsson I, Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more "emotional". *Acta Paediatr* 2000;89:13-7.
7. Singer JL, Rosenberg NM. A fatal case of colic. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:171-2.
8. Levitzky S, Cooper R. Infant colic syndrome: maternal fantasies of aggression and infanticide. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:395-400.
9. Illingworth RS. Three-month colic. *Arch Dis Child* 1954;29:165-74.
10. Ventura A, Franco D, Venier D. Le coliche gassose. *Medico e Bambino* 1985;3:160-73.
11. Bakwin RM. Psychosomatic factors with particular reference to the parents of the colicky infant. *Pediatrics* 1956;18:833-5.
12. Castro-Rodriguez JA, Stern DA, Halonen M, Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in a unselected population. *Pediatrics* 2001;108:878-82.
13. Lehtonen L, Korvenranta H. Infantile colic. Seasonal incidence and crying profiles. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:533-6.
14. Crowcroft NS, Strachan DP. The social origin of infantile colic: questionnaire study covering 76,747 infants. *BMJ* 1997;314:1325-8.
15. Savino F, Cresi F, Pautasso S, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr* 2004;93:825-9.
16. Harley LM. Fussing and crying in young infants. Clinical considerations and practical management. *Clin Pediatr (Phila)* 1969;8:138-41.
17. Lothe L, Ivarsson SA, Ekman R, Lindberg T. Motilin and infantile colic. A prospective study. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:410-6.
18. Shenassa ED, Brown MJ. Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. *Pediatrics* 2004;114:e497-505.
19. Gupta SK. Is colic a gastrointestinal disorder? *Curr Opin Pediatr* 2002;14:588-92.
20. Huhtala V, Lehtonen L. Low plasma cholecystokinin levels in colicky infants JPGN 2003;37:42-6.
21. Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics* 1983;71:268-71.
22. Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B, Hansson BG. Dietary bovine beta-lactoglobulin is transferred to human milk. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:342-5.
23. Clyne PS, Kulczycki A jr. Human breast milk contains bovine IgG. Relationship to infant colic? *Pediatrics* 1991;87:439-44.
24. Hill DJ, Menahem S, Hudson I, et al. Charting infant distress: an aid to defining colic. *J Pediatr* 1992;121:755-8.
25. Axelsson I, Jakosson I, Lindberg T, Benediktsson B. Bovine beta-lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:702-7.
26. Savino F, Castagno E, Bretto R, Brondello C, Palumeri E, Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:129-32.
27. Paradise L. Maternal and other factors in the etiology of infantile colic. *JAMA* 1966;197:191-9.
28. Hide DW, Guyer BM. Prevalence of infantile colic. *Arch Dis Child* 1982;57:559-60.
29. Thomas DW, McGilligan K, Eisenberg LD. Infantile colic and type of milk feeding. *Am J Dis Child* 1987;141:451-3.
30. Sondergaard C, Olsen J, Friis-Hasche E, Dirdal M, Thrane N, Sorensen HT. Psychosocial distress during pregnancy and the risk of infantile colic: a follow-up study. *Acta Paediatr* 2003;92:811-6.
31. Akman I, Kuscu K, Ozdemir N. Mother's postpartum psychological adjustment and infantile colic. *Arch Dis Child* 2006;91:417-9.
32. Rautava P, Helenius H, Lehtonen L. Psychosocial predisposing factors for infantile colic. *BMJ* 1993;307:600-4.
33. Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, Gorodzinsky F. Infant colic: empirical evidence of the absence of an association with source of early infant nutrition. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1123-8.
34. Raiha H, Lehtonen L, Korhonen T, et al. Family life 1 year after infantile colic. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1032-6.
35. Raiha H, Lehtonen L, Korhonen T. Family functioning 3 years after infantile colic. *J Dev Behav Pediatr* 1997;18:290-4.
36. Reust CE, Blake RL. Diagnostic workup before diagnosing colic. *Arch Fam Med* 2000;9:282-3.
37. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, et al. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 1998;316:1563-9.
38. Metcalf TJ. Simethicone in the treatment of infant colic: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 1994;94:29-34.
39. Williams J, Watkin Jones R. Dicyclomine: worrying symptoms associated with its use in some small babies. *BMJ* 1994;228:90123.
40. Savino F, Brondello C, Cresi F, Oggero R,

- Silvestro L. Cimetropium bromide in the treatment of crisis in infantile colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:417-9.
41. Gomirato G, Bonomi A, Bensi G, Crosato M. Effect of cimetropium bromide in the treatment of colic in the first 3 months of life. Randomized study. *Minerva Pediatr* 1989;41:259-62.
42. Kilgour T, Wade S. Infantile colic. *Clin Evid* 2005;13:1-3.
43. Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Menahem S, Hosking CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:886-92.
44. Hill DJ, Roy N, Heine RG, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;116:e709-e715.
45. Evans RW, Fergusson DM, Allardyce RA, Taylor B. Maternal diet and infantile colic in breast-fed infants. *Lancet* 1981;1:1340-2.
46. Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk as a cause of infantile colic in breast-fed infants. *Lancet* 1978;2:437-9.
47. Forsyth BW. Colic and the effect of changing formulas: a double-blind, multiple-crossover study. *J Pediatr* 1989;115:521-6.
48. Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr* 2000;89:18-21.
49. Lucassen LB, Assendelft WJ, Gubbels LW, Van Eijk, Douwes AC. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate; a double blind, randomized placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2000;106:1349-54.
50. Campbell JP. Dietary treatment of infant colic: a double-blind study. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:11-4.
51. Lothe L, Lindberg T. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study. *Pediatrics* 1982;70:7-10.
52. Stahlberg MR, Savilahti E. Infantile colic and feeding. *Arch Dis Child* 1986;61:1232-3.
53. Miller JJ, McVeagh P, Fleet GH, Petocz P, Brand JC. Effect of yeast lactase enzyme on "colic" in infants fed human milk. *J Pediatr* 1990;117:261-3.
54. Kearney PJ, Malone AJ, Hayes T, et al. A trial of lactase in the management of infant colic. *J Hum Nutr Diet* 1998;11:281-5.
55. Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Improvement of symptoms of infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet* 2001;14:359-63.
56. Parkin PC, Schwartz CJ, Manuel BA. Randomized controlled trial of three interventions in the management of persistent crying of infancy. *Pediatrics* 1993;92:197-201.
57. Barr RG, McMullan SJ, Spiess H. Carrying as colic "therapy": a randomized controlled trial. *Pediatrics* 1991;87:623-30.
58. McKenzie S. Troublesome crying in infants: effect of advice to reduce stimulation. *Arch Dis Child* 1991;66:1416-20.
59. Taubman B. Parental counselling compared with elimination of cow's milk or soy milk protein for the treatment of infant colic syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 1988;81:756-61.
60. Huhtala V, Lehtonen L, Heinonen R, Korvenranta H. Infant massage compared with crib vibrator in the treatment of colicky infants. *Pediatrics* 2000;105:E84.
61. Hughes S, Bolton J. Is chiropractic an effective treatment in infantile colic? *Arch Dis Child* 2002;86:382-4.
62. Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, Bitran C. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr* 1993;122:650-2.
63. Roberts DM, Ostapchuk M, O'Brien JG. Infantile colic. *Am Fam Physician*. 2004;70:735-40.
64. St James-Roberts I, Halil T. Infant crying patterns in the first year: normal community and clinical findings. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32:951-68.
65. Martin F. Allergic colic in infants in the general practice of pediatrics. *Pediatrics* 1956;18:832.
66. Reijneveld SA, Brugman E. Excessive infant crying: the impact of varying definition. *Pediatrics* 2001;108:893-7.
67. Kalliomaki M, Lappala P, Korvenranta. Extent of fussing crying and colic type crying preceding atopic disease. *Arch Dis Child* 2001;84:349-50.
68. Canivet C, Jakobsson I, Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more "emotional". *Acta Paediatr* 2000;89:13-7.
69. Croffie JM, Berbour B, Gupta SK, Fitzgerald J. A study of the relationship between infantile colic and some chronic gastrointestinal disorders of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:483.
70. Rautava P. Infantile colic: child and family three years later. *Pediatrics* 1995;96:43-7.
71. de Vries M. Temperament and infant mortality among the Masai of East Africa. *Am J Psychiatry* 1984;141:1189-94.
72. Jacobson D, Melvin N. A comparison of temperament and maternal bother in infants with or without colic. *J Pediatr Nurs* 1995;96:43-7.
73. Papousek M, von Hofacker N. Persistent crying early infancy: a non-trivial condition of risk for the developing mother-infant relationship. *Child Care Health Dev* 1998;24:395-424.
74. Wolke D, Rizzo P, Wodds S. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics* 2002;109:1054-60.



European School for Maternal Newborn Child and Adolescent Health
Institute of Child Health Burlo Garofolo, Trieste, Italy

Winter Programme

SEMINAR ON ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

12-15 February 2007

The course provides state-of-the-art knowledge on current issues in paediatric allergy and clinical immunology. Participants will acquire both theoretical knowledge and problem-solving skills in areas such as congenital immunodeficiencies, Idiopathic Juvenile Arthritis, chronic asthma, autoreactive periodic fever and severe life-threatening anaphylaxis.

Contact: Mrs. Laura Cogoy Tel. +390403785356 Fax +390403785210
E-mail: cogoy@burlo.trieste.it <http://www.burlo.it>