

Cos'è la diarrea?

Non cominciamo con le domande sceme.

Beh, cos'è?

È l'emissione di feci abbondanti e liquide, in genere ripetute (ma anche una singola scarica può meritare l'appellativo di "diarroica": basta che sia abbondante e liquida). La ricchezza d'acqua è l'elemento centrale della diarrea. E la cosiddetta diarrea cronica di solito non è una diarrea ma soltanto l'emissione di scariche frequenti, che per il solo fatto di essere frequenti non possono essere compatte, ma che non comportano una significativa perdita d'acqua. Potremo dire così che la vera diarrea è solo la diarrea acuta.

E quanta acqua e quanto sale contiene una scarica diarroica?

Parliamo di bambini? Circa 100-150 ml di acqua per ogni scarica, con circa 40-60 mEq di cationi, tra sodio e potassio. È questa circa anche la salinità di una comune soluzione reidratante (come l'ultima ORS del WHO, 60 mEq/l), o come la totalità di quelle in commercio da noi. Ed è questa la dose (un bicchiere in più per ogni scarica) che viene raccomandato di somministrare per correggere le perdite dovute alla diarrea in atto, e dunque per prevenire la disidratazione¹⁻³.

Quali sono le cause di diarrea acuta?

Sostanzialmente due: il purgante (osmotico o farmacologico) o l'infezione. In pratica, diarrea acuta è sinonimo di gastroenterite, cioè di una infiammazione acuta, infettiva, della parte gastrica e intestinale. Anzi, solo intestinale (la mucosa gastrica non risulta né colonizzata né flogistica, solo si documenta un rallentato svuotamento). Diciamo che nel colera, che pure è una diarrea acuta infettiva, in cui il danno riguarda specificamente la pompa del sodio degli enterociti delle cripte, la componente flogistica è praticamente assente. Diciamo anche che la maggior parte delle diarree infettive virali, che in Italia sono la quasi totalità, è caratterizzata piuttosto dalla morte (malassorbimento) e dalla disfunzione (ipersecrezione di acqua e sale) dell'enterocita dell'apice del villo che non dalla flogosi, praticamente assente. Una flogosi importante si trova nella diarrea da *Shigella*, inesistente da noi e in alcune altre diarree batteriche⁴.

LA DIARREA ACUTA

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

Ma c'è qualche differenza riconoscibile tra le gastroenteriti da virus e quelle batteriche?

Sì, anche se non è molto utile soffermarsi sotto il profilo del "che c'è da fare". La presenza di leucociti (al microscopio), la presenza di sangue e la febbre orientano per una diarrea batterica, con componente invasiva. In più, mentre le diarree virali colpiscono gli enterociti all'apice del villo, e la diarrea è sostanzialmente osmotica (difetto della saccaridasi, difetto dell'assorbimento), e in minore misura, per l'effetto delle cosiddette glicoproteine virali non strutturate (NPS)⁵, da un ingrippamento della pompa del sodio, nelle diarree batteriche non invasive (da enterotossina, come nel colera e come in alcune forme da enterotossina termolabile di *E. coli* e di *Salmonella*), il danno è a carico degli enterociti non specializzati delle cripte, e la diarrea è dovuta a una secrezione di cloro sostenuta da un'attivazione dell'adenil-ciclasa^{4,6}.

Diarrea	Na feci	pH feci	Sost. riducenti
osmotica	<70 mEq/l	<5	+
secretiva	>70 mEq/l	>6	-

E la diarrea da antibiotici?

La diarrea da antibiotici è una diarrea tossinica, sostenuta da uno squilibrio nell'ecosistema e dallo sviluppo rapido di germi antibiotico-resistenti produttori di tossina, tipicamente il *Clostridium difficile*.

Una diarrea da antibiotici che si cura con gli antibiotici?

Sì, con la vancomicina o con il metronidazolo.

E che si può prevenire?

Mah, usando l'antibiotico con moderazione, o con prudenza. In effetti questa non basta a togliere il rischio: la diarrea da antibiotici (specie nella sua forma più severa che è l'enterocolite pseudo-

membranosa) viene più facilmente agli immunodepressi e agli anziani, quelli che più degli altri richiedono un antibiotico, e la via parenterale non elimina questo rischio. L'uso dei probiotici ne riduce il rischio⁷. Ma stiamo andando fuori tema.

Ritorniamoci. Quali sono i virus responsabili di diarrea acuta?

Il Rotavirus⁸ della famiglia delle *Rotaviridae*, cosiddetto dalla forma a ruota, era considerato sino a poco tempo fa il più comune, seguito dagli *Astroviridae*⁹ e poi dall'Adenovirus E (Enteric), resistente all'acidità gastrica e quindi in grado di colonizzare facilmente l'intestino. In realtà questi virus sono responsabili di una percentuale molto piccola, inferiore al 10%, delle sole enteriti virali. Da sempre, invece, il virus di Norwalk, un Norovirus della famiglia delle *Caliciviridae*, era conosciuto come il responsabile delle "diarree invernali", dette anche "winter vomit", per la componente emetico-dolorosa più spiccata che nella diarrea da Rotavirus, o dette anche, impropriamente "influenze intestinali"^{10,11}. Si tratta di un virus difficile da riconoscere (isolare, individuare, coltivare) e per questo piuttosto trascurato. Recentemente, a seguito di un miglioramento delle tecniche diagnostiche e della costituzione di una rete specifica di ricerca "CaliciNet", si è arrivati a riconoscere che è almeno altrettanto diffuso quanto il Rotavirus, anche se le rispettive epidemiologie e sintomatologie non si sovrappongono: più precoce (lattante) e con più importante componente diarroica la gastroenterite da Rotavirus, più tardiva (divezzo, ragazzo) e piuttosto caratterizzata da vomito e dolore la gastroenterite da Norovirus. Dal punto di vista pratico, non fa differenza.

La durata dell'infezione virale è molto breve?

Non tanto. L'effetto patogeno sugli enterociti che produce la diarrea liquida si

esaurisce in meno di 48 ore, ma il virus può restare nella parete anche più di un mese, silente o dando luogo a riacutizzazioni o addirittura a persistenza della malattia, e comunque il tempo necessario alla riepitelizzazione della mucosa è di alcune settimane. Quindi, una diarrea acuta virale può essere seguita da un disturbo dell'assorbimento (subclinico), dalla possibilità di ricadute, e da cronicizzazione (diarrea post-enteritica). E il bambino, clinicamente guarito, può rimanere infettante anche per due mesi^{4,8}.

È per combattere un'evoluzione di questo tipo che si utilizzano le gammaglobuline per os oppure i probiotici?

Sì, ma bisogna aggiungere che queste evoluzioni men che pronte e benigne sono oggi più l'eccezione che la regola, e fanno parte di una clinica sempre più rara. Non si sa esattamente perché, ma come per tutte le malattie infettive, negli ultimi anni, anche per la diarrea acuta sembra sia in atto una progressiva perdita di gravità. Questa è un'osservazione più personale che non dettata da studi epidemiologici rigorosi, ma credo corrisponda alla comune osservazione. I probiotici^{12,13}, oltre che contrastare lo squilibrio eco-batterico, stimolano una produzione locale di IgA specifiche; le gammaglobuline per os hanno un effetto antivirale diretto.

Ma, in almeno nove casi su dieci, non c'è bisogno di fare niente. In particolare non c'è bisogno di farmaci. Anzi, certamente la proporzione dei casi complicati non è superiore a 1%.

E di che complicazioni si può trattare?

Abbiamo parlato della diarrea post-enteritica, molto rara da noi, comune nei Paesi poveri. Una diarrea acuta può certamente uccidere per disidratazione e shock (perdita >15% del peso corporeo), ma anche questa evenienza è ormai quasi esclusiva dei Paesi poveri.

La complicanza più temuta, da noi, è quella da disonemia, in particolare da iperelettrolitemia; era considerata un evento relativamente più facile nel bambino dei primissimi mesi (per il maggior rapporto superficie/peso, per la minore capacità di autocontrollo, attraverso la sete, per la ridotta capacità di concentrazione delle urine). In realtà è una assoluta eccezione ed è quasi sempre dovuta a chiari errori nella reidratazione

(orale). Una viremia è possibile, ma una vera complicanza da disseminazione (come la meningococcemia) è rara o rarissima, e tendenzialmente benigna.

La complicanza uremico-emolitica è esclusiva delle diarreie batteriche.

I batteri, dunque. Vent'anni fa, o anche dieci, pur essendo già i Rotavirus padroni del campo, non si poteva parlare dell'eziologia della diarrea senza ricordare la Salmonella non typhi, l'Helicobacter jejuni e le diverse varietà enteropatogene EPEC, ETEC, EaggEC, EHEC, EIEC di E. coli. Dove sono andati a finire?

Mah. Dieci anni fa la *Salmonella* era ancora responsabile di circa il 12% delle diarreie acute ricoverate, in Italia, ma già allora, degli altri batteri enteropatogeni c'erano ormai poche tracce¹⁴. Oggi, il CDC di Atlanta dà un 13% di prevalenza per tutto l'insieme degli agenti eziologici non virali identificati (sempre con la *Salmonella* al primo posto)¹⁵. Certo, le diverse varietà di *E. coli* hanno costituito altrettanti interessantissimi modelli dei diversi tipi di enteropatogenicità, ma la cosa non è mai entrata nel pratico.

La verità è che il problema non può interessare nessuno, se non per dire che c'è ormai una proibizione "ufficiale" all'antibiotico nella diarrea (era un mal-uso, peraltro ormai da tempo superato), perché si è visto che questo non migliora nessuna prognosi (se non quella della shigellosi, che da noi non c'è), e aumenta il rischio della complicanza più seria, la sindrome uremico-emolitica, dovuta alla verotossina "liberata" dall'antibiotico¹⁶, e anche di quella meno seria che è la condizione di portatore sano, che vale essenzialmente per la *Salmonella*.

E lì, nei Paesi poveri?

Lo stesso, le regole valgono qui e lì, e anche lì non si usano gli antibiotici nella diarrea acuta, anche batterica, non almeno in prima battuta.

E nella diarrea cronica?

Beh, oggi dobbiamo parlare della diarrea acuta, e stiamo per andare di nuovo fuori tema. Ho detto, forse imprudentemente, che la diarrea cronica non si dovrebbe chiamare diarrea. Ma (chiamiamola pure così, per intenderci) la diarrea persistente ha altra problematica e altre cause; tra quelle infettive, ci sono le infezioni da *E. coli* patogeno, in partico-

lare l'EPEC e lo EaggEC, c'è la giardiasi e c'è l'infezione da *Cryptosporidium*. La diarrea protratta ha un versante infettivo meritevole di attenzione.

Si potrebbe proporre il seguente apodigma: mai coprocoltura e mai antibiotico nella diarrea acuta; sempre, comunque, almeno per prova, una terapia antibiotica per la diarrea cronica (nei Paesi poveri dove il problema della diarrea cronica associata alla malnutrizione è comune, si usa abitualmente il metronidazolo). Ma qui il discorso si farebbe lungo e diverso.

Dunque, nessun farmaco nella diarrea acuta; uso sistematico dell'antibiotico nella diarrea cronica. E la loperamide? Nell'adulto va così bene!

Sì, ma nel lattante sono più i rischi (anche medico-legali) che i vantaggi. Non vale la pena correrli: è un farmaco considerato fuori legge per questa età.

E la colestiramina?

Lasciamo anche quella alla problematica (sempre rara) della diarrea protratta.

Neanche un po' di metoclopramide o di domperidone?

La metoclopramide è un farmaco potente e sostanzialmente sprovvisto, alle dosi giuste, di effetti collaterali; ma francamente è molto molto raro che ce ne sia bisogno. La rialimentazione orale a dosi piccole e refratte, e naturalmente, dove è indicata, la reidratazione venosa permettono di superare agevolmente il problema del vomito. Nelle epidemie di "winter vomit", almeno laddove non si pone il problema della reidratazione, metoclopramide o domperidone possono trovare un'indicazione sintomatica, specie nei più grandi.

Allora, la reidratazione è l'unica terapia?

La reidratazione, veramente, è la terapia della disidratazione, non della diarrea; ma certamente, se diarrea vuol dire perdita di acqua (e di sali), l'acqua e i sali vanno restituiti, e, nella fase diarroica, comunque somministrati per prevenirla.

Il glucosio, d'altronde, rappresenta il carburante per la pompa del sodio degli enterociti (anche di quelli dell'apice); e anche per questo la soluzione reidratante glucosalina, per non cadere nella spirale della disidratazione, va indicata sin dall'inizio^{4,15}.

Certo, poche scariche di diarrea significano anche poche perdite, e il bisogno di compenso, la sete, può non arrivare a farsi sentire dall'inizio, sicché le soluzioni saline possono avere qualche difficoltà, in questa fase, a essere accettate. Se la diarrea è appena un poco più importante (siamo al 5% della perdita di peso, cioè di 50 grammi per kg di peso), la cosa comincia a farsi diversa. Poiché il liquido extracellulare è eguale al 30% del peso corporeo, una perdita di peso del 5% corrisponde già a una perdita di liquido extracellulare del 15%, non pochissimo. Allora comparirà anche quella "sete di sale" che produce l'accettazione delle soluzioni reidratanti orali. Quanto? Il doppio del peso perduto, perché il peso perduto è tutto di liquido extracellulare, perché il contenuto in sodio di questo liquido è di 140 mEq/l e perché le soluzioni reidratanti orali ne contengono meno della metà.

E se uno ha perso il 10% del peso?

Se uno ha perso il 10% del peso, 100 grammi per ogni kg di peso, 600 grammi per un bambino di 6 kg, siamo già nella diarrea medio-grave, e ci sono segni di disidratazione percepibili, che consentono, in assenza di pesate, di valutare clinicamente la perdita. Questo, da noi, non accade quasi mai: comunque è l'indicazione per una reidratazione parenterale che va fatta, semplicemente, con soluzione fisiologica. Tanto hai perso, tanto ti do: 600 grammi di peso? 600 ml di soluzione fisiologica.

E te li do abbastanza rapidamente, cioè in 6 ore circa (in questo caso 100 ml all'ora, 30-40 gtt/min). Alla fine della reidratazione il bambino "è un altro", specialmente se la disidratazione era grave (15% del peso corporeo, che corrisponde a circa metà del liquido extracellulare); e se prima vomitava (anche per colpa della disidratazione), adesso non vomita più.

Ma se uno ha perso il 15% del peso, egualmente la reidratazione va fatta in 6 ore, e sempre con soluzione fisiologica?

Certo, e a maggior ragione: se il bambino sta troppo male, a maggior ragione urge farlo star bene; e se ha perso soluzione fisiologica, soluzione fisiologica deve ricevere. Si tratta di fare i conti. Sei ore sono un tempo abbastanza lungo perché un sistema elastico come

quello vascolare-interstiziale si possa adattare al riequilibrio.

E non c'è rischio di iperelettrolitemia?

No, basta ancora fare i conti. La matematica vieta che una soluzione fisiologica mandi in iperelettrolitemia, e vieta anche che peggiori un'eventuale iperelettrolitemia già presente. Anche se questa ci fosse, a causa di qualche pasticcio combinato prima, converrebbe comunque prima di tutto ripristinare, o almeno correggere per metà il difetto della massa idrica; e poi, con grande cautela e lentezza (questa volta la lentezza è indispensabile), fare i conti matematici, non sbagliarli, pensare al mantenimento e al riequilibrio.

Allora, anche il digiuno, che una volta si faceva per 12-24 ore, deve durare solo 6 ore?

No, anche di meno. Il digiuno non va confuso (come è sempre stato fatto) con la reidratazione, e di digiuno oggi non si parla più. Certo, se un bambino è clinicamente disidratato, non ha voglia di mangiare. E in generale, un bambino (ma anche un adulto) con diarrea infettiva non ha appetito. Ma, se la mamma ha latte, è bene che si attacchi al seno. E, se ha voglia di masticare un biscotto, di bersi un brodino, di prendere un po' di latte di formula, questo è solo un buon segno^{17,18}.

In linea di massima, per semplicità e buon senso, il bambino riprende a mangiare, secondo il suo desiderio e senza restrizioni, dopo conclusa la fase di reidratazione, cioè dopo circa 6 ore. E le dimostrazioni che i bambini che non fanno digiuno vadano molto meglio rispetto a quelli che digiunano, non lasciano spazio a contestazione^{19,20}.

Un'ultima domanda: si diceva una volta che, nei primi tre mesi di vita, una diarrea infettiva avesse un'alta probabilità di essere seguita da un'intolleranza (enterica) alle proteine del latte vaccino. Era vero?

Si diceva, e probabilmente era vero. Solo che adesso, sarà per merito del latte materno o sarà per merito del benessere, le diarree acute dei primi mesi sono l'eccezione; ed è forse per questo che, quasi miracolosamente, la diarrea cronica da malassorbimento per ipersensibilità al latte è scomparsa, e la ipersensibilità ha cambiato faccia.

Bibliografia

1. Hahn S, Kim S, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002847.
2. Editorial. Community based, randomised trial of reduced osmolarity oral rehydration solutions in acute childhood diarrhoea. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:789.
3. Szajewska H, Hoekstra A, Sandhu B. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations. A multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:522.
4. Snyder JD. Gastroenteritis. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 ed, 2004:1272.
5. Ball JM, Tian P, Zeng CQ, et al. Age dependent diarrhea induced by a rotavirus non-structural glycoprotein. *Science* 1996;272:101.
6. Acra SA, Ghishan GK. Electrolyte fluxes in the gut and oral rehydration solutions. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:433.
7. Teitelbaum JE. Probiotics and treatment of infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(3):267.
8. Bass DM. Rotavirus and other agents of viral gastroenteritis. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 ed, 2004:1081.
9. Guerrero ML, Noel JS, Mitchell DK, et al. A prospective study of Astrovirus diarrhea of infancy in Mexico City. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:723.
10. Lopman B, Vennema H, Kohli E, et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new Norovirus variant. *Lancet* 2004;363:682.
11. Kirkwood C. Viral gastroenteritis in Europe: a new Norovirus variant? *Lancet* 2004;363:671.
12. Rautanen T, Isolauri E, Salo E, Vesikari T. Management of acute diarrhea with low osmolarity oral rehydration solutions and *Lactobacillus* strain GG. *Arch Dis Child* 1998;79:157.
13. Guandalini S, Pensabene L, Ziki MA, et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea. A multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54.
14. Villirillo A, Palla G, Ughi C. La diarrea acuta come causa di ricovero. *Medico e Bambino* 1995;14:302.
15. Denno DM, Stapp JR, Boster DR, et al. Etiology of diarrhea in pediatric outpatient settings. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(2):142.
16. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RR, et al. The risk of hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 H7 infection. *N Engl J Med* 2000;342:1930.
17. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331.
18. Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. *BMJ* 2004;350:38.
19. Duggan C, Nurko S. Feeding the gut: the scientific basis for continued enteral nutrition in acute diarrhea. *J Pediatr* 1997;131:801.
20. Gore SM, Fontaine O, Pierce NF. Impact of rice based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhea. Meta-analysis of 13 clinical trials. *BMJ* 1992;304:287.