



La sindrome della diarrea persistente post-enteritica: «Take an aspirin for your bowel»?

GIUSEPPE MAGGIORE, SILVIA CAPRAI, MARCO SCIVERES, LUCA BERTACCA
Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Università di Pisa

Un tema vecchio, mai soddisfacentemente risolto, viene rivisitato liberamente da uno specialista in maniera al tempo stesso originale e tradizionale, problematica e pratica.

La diarrea che persiste dopo un episodio acuto infettivo è un problema frequente e la sua prognosi è funzione delle condizioni ambientali e nutrizionali dell'individuo affetto. Nella nostra realtà di Paese ricco, questa sindrome clinica si è evoluta in questo trentennio perdendo i connotati della malattia intestinale con malassorbimento a favore piuttosto di un disturbo della motilità viscerale senza significative ricadute nutrizionali a patto di mantenere un adeguato apporto calorico. Questo è un articolo di rilettura delle varie componenti "storiche" della diarrea cronica post-infettiva, a partire dalle forme con malnutrizione moderata, che rappresentano il passato, attraverso la diarrea cronica aspecifica del "bambino sano", verso il colon irritabile post-infettivo o più in generale verso la disfunzione mioenterica post-infettiva. La rivisitazione del fenomeno alla luce delle più recenti interpretazioni sulle interazioni tra immunomodulazione e funzione enterica neuromuscolare ha permesso di sviluppare nuove ipotesi sui meccanismi patogenetici responsabili di questa condizione, di ipotizzare nuove forme di trattamento con farmaci antinfiammatori e/o con amido resistente alla digestione.

La *diarrea persistente post-enteritica* è una sindrome clinica caratterizzata da una modificazione persistente dell'alvo in senso diarroico che segue a un episodio di diarrea acuta a eziologia infettiva, verosimile o certa. Il criterio cronologico che segna la soglia della persistenza rimane quello delle 2 settimane dall'esordio.

PERSISTENT POST-ENTERITIC DIARRHEA: «TAKE AN ASPIRIN FOR YOUR BOWEL?»
(*Medico e Bambino* 20, 670-674, 2001)

Key words

Chronic non-specific diarrhea, Toddler diarrhea, Persistent diarrhea, Persistent post-enteritic diarrhea, Post-infective irritable bowel syndrome, Post-infective gut disorder, Anti-inflammatory drugs

Summary

In developed countries persistent post-enteritic diarrhea is a clinical syndrome including three distinct entities: chronic non specific diarrhea, usually not associated with failure to thrive; persistent post-enteritic diarrhea, with moderate growth impairment and histological abnormalities; post-infective gut dysfunction, which is likely a component of the irritable bowel syndrome. Animal models of smooth muscle hypercontractility persisting after an acute infection indicate that mediators, such as PGE2, produced by resident cells, actively maintain the persistent changes in the gut during the post-infective status. The reversibility of these functional changes by anti-inflammatory agents provides a basis for the use of anti-inflammatory drugs in patients with post-infective gut disorder.

La frequenza e la severità di questa condizione sono variabili e dipendono soprattutto dalle condizioni socio-ambientali e nutrizionali del paziente che ne è affetto.

LA DIARREA PERSISTENTE POST-ENTERITICA NEI PAESI POVERI

Nei Paesi poveri la diarrea persistente post-enteritica è frequente, complicando circa l'8% delle diarreie acute. Le cause e i meccanismi patogenetici di questa condizione che si associa a una elevata mortalità (45-70%) non sono noti.

Le ragioni di una mortalità così elevata risiedono nelle condizioni di malnutri-

zione e di ritardo di crescita che così frequentemente vi si associano e alla mancanza di un trattamento efficace. Benché questa particolare forma di diarrea post-enteritica sia spesso caratterizzata dalla persistenza nelle feci dell'agente infettivo responsabile dell'episodio acuto, gli approcci terapeutici sono stati finora prevalentemente nutrizionali, con l'utilizzo di diete basate sui carboidrati del riso e le proteine del pollo'.

Ha recentemente suscitato interesse nel trattamento di alcuni disordini gastrointestinali l'uso di amidi resistenti alla digestione da parte delle amilasi intestinali. Questi amidi, non digeriti nell'intestino tenue, raggiungendo il colon, vengono fermentati dalla flora intestina-

le residente e trasformarti, in acidi grassi a catena corta. A queste sostanze è riconosciuto un ruolo rilevante nello stimolare l'assorbimento di acqua e di sali da parte dell'epitelio colico, nel fornire un adeguato substrato energetico e indurre un effetto trofico aumentando la sintesi di proteine.

L'effetto terapeutico di questi amidi resistenti alle amilasi, contenuti in elevata concentrazione nelle "banane verdi" (frutto di basso costo, ampiamente disponibile nei Paesi poveri di Asia e Africa), è stato testato in Bangladesh in uno studio controllato in doppio cieco su bambini con diarrea persistente². Questi pazienti di età dai 5 ai 12 mesi, che rispondevano ai criteri di una diarrea persistente in media da circa 20 giorni dall'esordio e in cui il 40 % presentava ancora patogeni intestinali nelle feci, sono stati trattati a "a caso" con tre modelli di dieta. Questa dieta forniva nei tre gruppi un identico apporto energetico (54 kcal/dl) e un'identica percentuale di distribuzione dell'apporto energetico limitatamente alla quota di proteine e di lipidi. I carboidrati erano invece forniti in tre formulazioni diverse: una basata solo sul riso, una su riso integrato dall'apporto di pectine e una su riso e "banane verdi" cotte.

I risultati di questo studio hanno mostrato come già precocemente, sin dal 3° giorno di trattamento, esistesse una significativa differenza di guarigione dalla diarrea a favore dei gruppi pectina e banana rispetto a quelli con dieta a base esclusiva di riso. Questi dati si confermavano con il protrarsi del periodo di osservazione, per cui, alla fine dello studio, guarivano circa 4 bambini su 5 nei gruppi trattati con pectina e banana contro solamente 1 solo su 5 nel gruppo controllo. Inoltre, oltre a guarire significativamente di più, i bambini dei gruppi trattati avevano, rispetto ai controlli, un minor fabbisogno di soluzione reidratante orale e un minor fabbisogno di idratazione parenterale, con una corrispondente e significativa riduzione della durata e dei costi di ospedalizzazione.

Questo lavoro dimostra come la rivisitazione di un tradizionale rimedio popolare (banane verdi), alla luce di nuove acquisizioni fisiopatologiche e la sua successiva valutazione sui principi della medicina basata sull'evidenza (studio prospettico randomizzato in doppio cieco), possa produrre risultati rilevanti, soprattutto in relazione alla significativa efficacia e al basso costo del trattamento stesso finalizzato a un grave problema

di salute per i Paesi poveri. Questo lavoro "riscopre" inoltre anche gli effetti terapeutici della "pectina" a lungo utilizzata in commercio in discussi preparati anti-diarroici a base di caolino e farmaci ad azione anti-spastica. Il suo "relativo" difetto rispetto alla banana, almeno in questo studio, è il costo relativamente elevato specialmente per un Paese povero.

LA DIARREA PERSISTENTE POST-ENTERITICA NEI PAESI RICCHI

Nei Paesi ricchi la diarrea persistente post-enteritica rappresenta un problema certamente diverso per gravità, anche se mantiene il suo status di sindrome clinica in quanto numerose condizioni possono identificarsi con essa.

Possiamo identificare 4 forme distinte di diarrea cronica aspecifica, tutte più o meno chiaramente in rapporto con un'infezione iniziale. La prima per frequenza è la cosiddetta *diarrea cronica aspecifica* o *diarrea del divezzo* (*toddler diarrhoea*), o ancora "diarrea del bambino sano"^{3,4}, di lunga durata; la seconda è la diarrea più francamente post-enteritica, che dura da qualche settimana a qualche mese; la terza è la cosiddetta *sindrome dell'intestino irritabile*, più caratteristica dell'adolescente e dell'adulto; la quarta è la *distruzione mioenterica post-infettiva*, difficilmente separabile dalla terza.

Vediamole una per una.

La diarrea cronica aspecifica

Questa condizione, descritta nel 1966 come sinonimo di colon irritabile del bambino³ e rivisitata su questa stessa rivista circa 7 anni fa⁴, rappresenta un frequente problema di pratica ambulatoriale pediatrica e la più frequente causa di diarrea cronica nel bambino nei Paesi ricchi.

La diagnosi è abitualmente clinica e si basa quindi sull'anamnesi e sull'esame clinico del paziente. La situazione è di solito abbastanza stereotipata: il paziente è un bambino di 1-5 anni in ottime condizioni generali che da almeno 3 settimane ha una diarrea con feci maleodoranti, talora acquose, spesso con muco e residui vegetali indigeriti a testimonianza di un accelerato transito intestinale. Il dolore addominale è raro e abitualmente il paziente presenta uno stato nutrizionale conservato. La presenza di un'alterazione dello stato di nutrizione è tuttavia possibile e di solito riconducibi-

le a una prescrizione iatrogena di regimi dietetici ipocalorici di solito associati a diete di eliminazione antigenica⁵.

La diarrea cronica aspecifica del bambino ha meccanismi patogenetici poco conosciuti, ma rientra di diritto nella sindrome della diarrea persistente post-enteritica in quanto il suo esordio è abitualmente secondario a una diarrea acuta infettiva⁶.

Numerosi fattori giocano un ruolo nel determinismo del caratteristico aspetto delle feci:

□ L'ampia variabilità di frequenza e consistenza delle feci che esiste nel bambino "sano", per cui in un bambino tra 1 e 5 anni potrebbe essere ancora normale osservare fino a tre emissioni giornaliere di feci molli o talora francamente liquide con residui alimentari visibili: il 52% dei bambini sani a 2 anni ha residui alimentari visibili nelle feci⁷.

□ Le caratteristiche fisiologiche del transito colico. L'aspetto delle feci è determinato in particolar modo dal transito colico ed è soprattutto funzione di due elementi: l'assorbimento di colico di acqua e il tempo di transito nel grosso intestino. L'assorbimento di acqua da parte dei colociti è meno efficace nel bambino rispetto all'adulto. Inoltre la modesta differenza percentuale tra il contenuto acquoso di feci formate (circa il 70-75%) e quello delle feci liquide (90%) fa sì che piccole variazioni percentuali della quota di riassorbimento di acqua comportino grandi variazioni della consistenza e dell'aspetto fecale.

□ Alcuni fattori nutrizionali che si modificano abitualmente dopo un episodio di diarrea acuta quali:

- una riduzione dell'apporto di lipidi e fibre della dieta
- un aumento dell'apporto idrico
- la somministrazione di bevande ad elevata osmolarità quali i succhi di frutta (mele) a elevato contenuto di fruttosio e sorbitolo.

Il trattamento della diarrea cronica aspecifica si basa sul "counselling", sulla rassicurazione della famiglia e sulla normalizzazione dell'alimentazione del bambino sia sul piano dell'apporto calorico quantitativo che della distribuzione dei nutrienti⁸. In particolare andrà prestata particolare cura alle cosiddette "4 F": *Fat, Fibre, Fluid, Fruit juices* (*Tabella I*). Le prime due F dovrebbero essere precedute da un +, le seconda da un -.

L'uso di farmaci quali l'aspirina o loperamide che si sono dimostrati occasionalmente efficaci nel ridurre la frequenza dell'alvo e migliorare i sintomi



TABELLA DELLE 4 F

- **Fat:** l'apporto lipidico nella dieta dovrà essere aumentato fino al 35-40% dell'apporto calorico totale;
- **Fibre:** l'apporto in fibre di solito ridotto andrà normalizzato;
- **Fluid:** dovrà essere scoraggiato l'eccessivo apporto di liquidi sotto qualsiasi forma;
- In particolare quello derivante dai succhi di frutta (**Fruit juice**).

Tabella 1

dei bambini con forme particolarmente espresse⁸ non trova tuttavia un universale consenso, per diversi motivi: quello della loperamide è stato fortemente avversato per la lontana possibilità di produrre blocco funzionale, quello dell'aspirina per il noto e lontanissimo ma concreto rischio di s. di Reye.

La diarrea persistente post-enteritica

Accanto alla diarrea cronica aspecifica esiste un'altra entità clinica che si identifica con il termine di diarrea persistente (cronica) post-enteritica⁹. Si tratta di una condizione descritta alla fine degli anni Settanta, con molte caratteristiche comuni alla diarrea cronica aspecifica, che si sviluppa quindi abitualmente come conseguenza di una diarrea infettiva con feci molli non maleodoranti contenenti spesso muco, in cui tuttavia è presente un rallentamento della crescita tanto più importante quanto maggiore è la durata dei sintomi.

Altri elementi caratteristici di questi pazienti sono la durata della diarrea, particolarmente protratta, specie per quei pazienti di età >12 mesi (circa 12,5 ± 4,9 mesi), e il frequente riscontro di prescrizioni dietetiche domiciliari ipocaloriche e/o di esclusione. Gli esami biochimici non sono descritti come particolarmente significativi al di là di una modesta anemia ipocromica e di un lieve e isolato aumento delle aspartato-amino-transferasi. Gli esami batteriologici delle feci non sono abitualmente contributivi. L'elemento caratterizzante questo gruppo di pazienti sembrerebbe tuttavia la presenza di alterazioni istologiche, di solito moderate, alla biopsia intestinale riscontrate fino ad almeno un terzo dei pazienti sottoposti a questa indagine. Le alterazioni riscontrate non sono caratteristiche e comportano abitualmente una riduzione dell'altezza dei villi e la presenza di un infiltrato infiammatorio linfo-plasmacellulare nella lami-

na propria. Durante la fase di sorveglianza alcuni pazienti normalizzano l'alvo e il ritardo di crescita, mentre in altri questi problemi persistono.

Difficile dire esattamente a cosa possa corrispondere oggi questa entità clinica leggermente "datata", che per molti versi dovrebbe poter rientrare nella condizione di diarrea cronica aspecifica, e in cui la moderata malnutrizione presente potrebbe dipendere esclusivamente da un ridotto apporto calorico itrogeno, come già segnalato per la diarrea cronica aspecifica³. Rimangono difficili comunque da spiegare le alterazioni istopatologiche, relativamente frequenti, della mucosa intestinale, che potrebbero trovare ragionevole giustificazione, sia, ad esempio, nella persistenza nelle feci dell'agente infettivo responsabile dell'episodio acuto che in un'eccessiva contaminazione batterica dell'intestino tenue.

Per quanto concerne la persistenza dell'agente infettante, esiste evidenza che l'escrezione di Rotavirus possa protrarsi nel tempo in alcuni individui dopo l'episodio acuto. Se tuttavia il persistere della eliminazione fecale del Rotavirus rappresenti un rilevante fattore di rischio per la persistenza della diarrea non è noto. Uno studio effettuato in India su bambini con diarrea acuta, di cui circa un quarto da Rotavirus, ha dimostrato che il rischio di sviluppare una diarrea persistente era significativamente maggiore nel gruppo senza infezione da Rotavirus (11,3 contro 6%)¹⁰. Inoltre uno studio prospettico, in Bangladesh, su bambini con diarrea acuta da Rotavirus ha dimostrato come una diarrea persistente si sviluppasse in meno del 10% dei casi e che comunque in un solo paziente tra questi era possibile dimostrare la presenza di una eliminazione fecale persistente da Rotavirus¹¹.

Per quanto concerne il problema della pullulazione microbica del tenue prossimale, è noto che il tenue prossimale nell'uomo, pur non essendo sterile, contiene una bassa carica batterica (<10⁴ batteri/ml di fluido duodenale), formata essenzialmente da batteri aerobi Gram-positivi o anaerobi facoltativi. Una eccessiva crescita batterica è definita dalla associazione di un aumento della carica batterica duodenale (>10⁵ batteri/ml di fluido duodenale) in presenza di una diarrea cronica o di una evidenza di malassorbimento¹². Questa condizione è di solito favorita dalla stasi del contenuto intestinale. La diagnosi è di solito confermata dalla positività del breath test

all'idrogeno dopo ingestione di 50 g di D-glucosio (H₂-BT)¹³.

Tuttavia nessuno dei pazienti storicamente descritti come affetti da diarrea persistente post-enteritica presentava condizioni note per favorire l'eccesso di crescita microbica quali la sindrome da pseudo-ostruzione cronica, una pregressa chirurgia gastro-duodenale o ileale o un intestino corto disfunzionale né alcuno era stato indagato con il breath test⁹.

Alla luce di queste riflessioni e per un migliore inquadramento della sindrome: ogni paziente con diarrea persistente post-enteritica che per la presenza di una moderata malnutrizione, pur in presenza di un corretto apporto calorico, faccia sospettare una pullulazione microbica nel tenue, dovrebbe essere sottoposto a un H₂-BT e, in caso di positività, trattato con adeguata terapia antibiotica quale amoxicillina-clavulanato¹⁴. Va sottolineato che mentre alcuni studi sembrerebbero supportare, nella pullulazione microbica del tenue in età pediatrica, l'uso di un probiotico ed in particolare del *Saccharomyces boulardii*¹⁵, un recente studio controllato e randomizzato non ne avrebbe confermato la efficacia in confronto all'antibiototerapia, forse però anche in ragione del breve periodo di trattamento¹⁴.

La sindrome dell'intestino irritabile

Una terza condizione, infine, potenzialmente responsabile almeno in parte di una diarrea persistente post-enteritica è la sindrome dell'intestino irritabile.

Questo disordine funzionale che tuttavia produce disabilità è caratterizzato da una persistente alterazione dolorosa dell'alvo, associata a modifiche della frequenza e della consistenza delle feci, con sensazione di evacuazione incompleta e/o urgenza dell'alvo, passaggio di muco nelle feci e distensione gassosa addominale. Questa condizione è tipica dell'adulto, con un picco tra 30 e 50 anni; è frequente, interessando con una predilezione per il sesso femminile, dal 9 al 21% della popolazione generale in diverse casistiche, e la sua diagnosi è codificata da precisi criteri clinici¹⁶.

La fisiopatologia di questa condizione morbosa risiede nella particolare accentuazione di fenomeni fisiologici sia per quanto concerne la durata che l'intensità. Infatti dolore addominale, stipsi, diarrea e distensione gassosa del colon sono fenomeni di cui ogni individuo ha normalmente esperienza nel corso della propria vita. Questi disordini funzionali si manifestano abitualmente dopo una

infezione intestinale, un cambiamento dietetico (eccesso di grassi o alcol) o delle abitudini di vita (viaggio, attività fisica intensa) o anche in conseguenza di uno stress psicologico, e sono di durata e di intensità limitata.

Negli individui geneticamente predisposti che invece manifestano questa sindrome i sintomi si accentuano e durano nel tempo creando disabilità. La principale spiegazione di questo fenomeno risiederebbe in una disregolazione del sistema motorio intestinale con riduzione della soglia di sensibilità viscerale (iperalgia viscerale) associata a un'alterazione della capacità del SNC di "modulare" o "filtrare" gli stimoli viscerali.

Alla luce di questa visione interpretativa anche il dolore addominale ricorrente dell'età pediatrica descritto da Apley¹⁷ è da più autori visto come significativo fattore di rischio per la sindrome dell'intestino irritabile nell'adolescente e nel giovane adulto¹⁸.

La disfunzione mioenterica post-infettiva

Perché però parlare di sindrome dell'intestino irritabile parlando di diarrea persistente post-enteritica? Perché oggi è noto che la gastroenterite batterica è il principale fattore indipendente di rischio per lo sviluppo di una sindrome dell'intestino irritabile con un rischio relativo di circa 14,4¹⁹. Queste osservazioni hanno permesso quindi di identificare nell'ambito della sindrome dell'intestino irritabile una forma post-infettiva come entità clinica riconosciuta nota come IBS post-infettiva o *post-infective gut dysfunction*²⁰.

L'integrazione di questi dati sarebbe difficile senza il contributo di un modello animale messo a punto da un ricercatore italiano in collaborazione con un gruppo canadese da tempo interessato allo studio delle interazioni tra infiammazione e motilità enterica. Il modello è quello dell'infezione da *T. spiralis* nel topo. Infatti nel topo di uno specifico ceppo (*NIH Swiss*), l'infezione sperimentale con il nematode parassita *T. spiralis* determina una situazione di ipercontrattilità della muscolatura liscia digiunale che persiste oltre le 6 settimane dopo la scomparsa sia dell'agente infettante che dell'infiltrato infiammatorio tissutale²¹.

Questo fenomeno di ipercontrattilità muscolare persistente²¹:

1. è steroideo-sensibile, in quanto è significativamente soppresso da un breve trattamento con corticosteroidi;
2. è inizialmente dipendente dalla pre-

senza di una funzione T cellulare conservata, in quanto non si verifica nel topo privo di timo, ed è accompagnato da un aumento transitorio della sintesi tissutale delle citochine che mediano la risposta Th-2 (IL4, IL5, IL13). Questo suggerisce un ruolo determinante dei linfociti T nell'avviare il fenomeno dell'ipercontrattilità muscolare, senza però poi esserne determinanti nel suo mantenimento;

3. è associato a un significativo e persistente aumento della sintesi tissutale di ciclossigenasi nello strato longitudinale della muscolatura liscia digiunale con concentrazioni tissutali di prostaglandina E2 di circa 100 volte superiori ai controlli;

4. è attenuato significativamente dal trattamento con inibitori selettivi della COX-2 come il celecoxib, a conferma del ruolo chiave delle prostaglandine²².

In conclusione questo modello animale illustra:

- il ruolo determinante della PGE2-

COX-2 derivate nella genesi di questo fenomeno oggi noto come disfunzione muscolare enterica post-infettiva;

- il ruolo dei fattori genetici, in quanto il modello animale è specie e ceppo-dipendente.

Prospetta inoltre uno spazio per gli antinfiammatori non steroidei nel trattamento dei disturbi mioenterici post-infettivi.

Bibliografia

1. Roy SK, Haider R, Akbar MS, Alam AN, Khatun M, Eeckels R. Persistent diarrhoea: clinical efficacy and nutrient absorption with a rice-based diet. Arch Dis Child 1990;65: 294-97.
2. Rabbani GH, Teka T, Zaman B, Majid N, Khatun M, Fuchs GJ. Clinical studies in persistent diarrhea: dietary management with green banana or pectin in Bangladeshi children. Gastroenterology 2001;121: 554-60.
3. Davidson M, Wasserman R. The irritable colon of childhood (chronic nonspecific

MESSAGGI CHIAVE

□ Nei Paesi ricchi la diarrea persistente post-enteritica resta una condizione non infrequente, oggi forse un po' meno confusa almeno nei suoi meccanismi fisiopatologici, causa di errori diagnostici e di cattive condotte terapeutiche.

□ La sindrome della disfunzione mioenterica post-infettiva è la probabile base fisiopatologica del disturbo di motilità intestinale che caratterizza le due sindromi distinte della diarrea cronica aspecifica del divezzo e del colon irritabile del bambino-adolescente.

□ La sua eziologia indefinita, probabilmente infettiva, e il suo meccanismo patogenetico sono di tipo immuno-infiammatorio e mediato dalla PGE2-COX-2 derivate. Il disturbo di motilità è condizionato dalla presenza di un substrato genetico, relativamente comune vista la frequenza del fenomeno, in cui sono implicati i meccanismi di modulazione della soglia di sensibilità nei confronti degli stimoli viscerali²³.

□ La possibilità dell'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei ("Take an aspirin for your bowel") o di inibitori selettivi della COX-2 è supportata da vecchi studi clinici non controllati, ma la sua efficacia teorica è confermata dalle nozioni acquisite sulla sua natura immuno-infiammatoria. Potrebbe essere l'occasione di uno studio clinico controllato.

□ La restrizione dietetica, che fa parte dell'approccio tradizionale, si è storicamente dimostrata svantaggiosa. La normalizzazione dell'apporto calorico, ove questo sia stato ridotto, è indispensabile. L'amido resistente all'amilasi che la fermentazione intestinale trasformerà in acidi grassi a corta catena (banane verdi nei Paesi tropicali) e le pectine, si sono dimostrati efficaci anche nelle forme severe che sono causa di mortalità nei Paesi poveri. Probabilmente sono misure utili anche nei Paesi ricchi (dove potrà essere utilizzato il maizena come fonte di amidi resistenti).

□ Nei Paesi poveri la diarrea persistente post-enteritica rimane una malattia molto severa, certamente in relazione alla numerosità degli episodi di infezione, alla persistenza, in alcuni casi, dell'agente infettante e alle scadenti condizioni nutrizionali dei pazienti che sviluppano diarrea acuta. Le recenti segnalazioni di trattamenti efficaci e a basso costo (amidi resistenti alla digestione, fermentati dalla flora intestinale e trasformati in acidi grassi a corta catena, banane verdi, pectine) sono di rilevante auspicio per un ridimensionamento del problema.



- diarrhea syndrome). *J Pediatr* 1966;69:1027-38.
4. Ventura A, Bohm P, Nassimbeni G. Il pediatra e la "diarrea del bambino sano". *Medico e Bambino* 1994;10:553-61.
5. Bohem P, Nassimbeni G, Ventura A. Chronic non-specific diarrhea in childhood: how often is iatrogenic? *Acta Paediatr* 1998;87:268-71.
6. Hoekstra JH. Toddler diarrhoea: more a nutritional disorder than a disease. *Arch Dis Child* 1998;79:2-5.
7. Weaver LT. Bowel habit from birth to old age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7: 637-40.
8. Hamdi I, Dodge JA. Toddler diarrhoea: observations on the effects of aspirin and loperamide. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:362-65.
9. Zoppi G, Deganello A, Gaburro D. Persistent post-enteritis diarrhoea. *Eur J Pediatr* 1977;126: 225-36.
10. Bhardwaj A, Aggarwal V, Chakravarty A, Mittal SK. Does Rotavirus infection cause persistent diarrhoea in childhood? *Trop Gastroenterol* 1996;17:18-21.
11. Azim T, Ahmad SM, Sefat-E-Khuda, Sarker MS, Unicomb LE, De S, Hamadani JD, Salam MA, Wahed MA, Albert MJ. Immune response of children who develop persistent diarrhea following Rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:690-5.
12. King CE, Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1979;76:1035-55.
13. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* 1988;95:982-8.
14. Attar A, Flourié B, Rambaud JC, Franchisseur C, Ruzsiewicz P, Bouhnik Y. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover randomized trial. *Gastroenterology* 1999;117:794-7.
15. Sadoun-Journo E, Gaillard J, Blehaut H, Goulet O, Bernasconi P, Ricour C. Grêle court dysfunctionnel (GCD) compliqué de pululation microbienne chez l'enfant: effet de *Saccharomyces boulardii* (abst). *Gastroentérologie Clin Biol* 1994;18:A101.
16. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable Bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997;112:2120-37.
17. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pain: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child* 1958;33:165-70.
18. Walker LS, Guite J, Duke M, Barnard JA, Greene JW. Recurrent abdominal pain: a potential precursor of irritable bowel syndrome in adolescents and young adults. *J Pediatr* 1998;132:1010-5.
19. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997;314:779-82.
20. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 1999;318:565-6.
21. Barbara G, Vallance BA, Collins SM. Persistent intestinal neuromuscular dysfunction after acute nematode infection in mice. *Gastroenterology* 1997;113:1224-32.
22. Barbara G, De Giorgio R, Deng Y, Vallance B, Blenner-Hasset P, Collins SM. Role of immunologic factors and cyclooxygenase 2 in persistent post-infective muscle dysfunction in mice. *Gastroenterology* 2001;120:1729-36.
23. Gwee KA, Leong YL, Read NW, Graham C, McKendrick MW, Walters Underwood SJ, Collins SM. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999;44:400-6.