

Enterocolite necrotizzante nel neonato: una diagnosi a colpo d'occhio

La NEC è una patologia prevalente nel neonato pretermine, e rimane una malattia complessa, talvolta di difficile diagnosi. I futuri sviluppi della ricerca mirano ad una prevenzione efficace e allo sviluppo di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche.

Paola Castelli, Alice Moiraghi, Elena Sorgiovanni, Viola Vittoni
Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis (NEC) is an acute inflammatory intestinal disease with unclear but multifactorial aetiology. It affects 5–7% of preterm neonates and it carries a high risk for morbidity and mortality. NEC manifests as a spectrum of disease, ranging from subtle clinical findings to septic shock, perforation, and need for emergency surgery. At present, abdomen X-ray is the gold standard for diagnosis. As the treatment is limited to “bowel rest” and supportive measures, prevention became a big focus for research. We hope that current progress in the field of microbiology, molecular and cellular biology will give soon effective therapeutic strategies to manage this insidious disease.

RIASSUNTO

L'enterocolite necrotizzante (NEC), infiammazione acuta dell'intestino che interessa prevalentemente il 5-7% dei neonati pretermine, è gravata da un alto tasso di mortalità. L'esordio clinico può essere acuto o subdolo con sintomi gastrointestinali aspecifici; l'Rx

dell'addome è il gold standard diagnostico. La terapia si basa sul concetto di “riposo intestinale e decompressione dell'addome”. Per quanto la NEC rimanga una patologia complessa, i continui progressi scientifici fanno sempre più sperare in una prevenzione efficace, una diagnosi rapida e nuove strategie terapeutiche.

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'enterocolite necrotizzante (NEC) è una malattia infiammatoria acuta dell'intestino tenue distale e del crasso prossimale ad eziologia multifattoriale. Essa colpisce il 5-7% dei neonati pretermine ed è gravata da un tasso di morbilità e mortalità del 20-40%, inversamente proporzionale all'età gestazionale e al peso alla nascita. È importante sottolineare che circa il 10% delle NEC interessa i neonati a termine.

EZIOPATOGENESI

Attualmente si pensa che la NEC abbia un'eziologia multifattoriale, ancora poco conosciuta (1). La teoria classica suggerisce che i batteri intraluminali di-

struggano e invadano l'epitelio intestinale rilasciando endotossine che si legano al toll like receptor 4, attivando così i recettori PAMP (*pathogen-associated molecular pattern*) e facilitando la rottura della barriera mucosale intestinale, con conseguente traslocazione batterica. Questo processo determina una intensa risposta infiammatoria nella lamina propria con rilascio di sostanze vasoattive, tra cui il fattore di attivazione piastrinica, l'endotelina-1 e l'ossido nitrico. I leucociti e le piastrine aderiscono all'endotelio ostacolando il flusso a livello del microcircolo e provocando danno tissutale (2).

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di NEC includono la prematurità (che si associa a immaturità della barriera mucosale e della risposta immunitaria), il basso peso alla nascita, la disbiosi microbica intestinale e, più in generale, tutte le condizioni in cui può essere compromesso il circolo mesenterico, come cardiopatie congenite con ridotta perfusione intestinale, policitemia, o in cui si verifichi un danno alla parete intestinale, come nella gastroschisi (1).

Studi recenti hanno dimostrato come il microbiota intestinale dei neonati prematuri affetti da NEC sia composto da specie microbiche inusuali, con un numero di batteri ridotto rispetto a quello dei neonati sani (2). È stato inoltre riportato un rischio aumentato di NEC in neonati che assumono latte formulato, verosimilmente dovuto ad un aumento del pH intestinale, che sfavorisce la crescita della flora commensale. I lattini formulati, inoltre, riducono la stimolazione del sistema di difesa mucosale, portando ad un incremento dell'attivazione del sistema immunitario e del rilascio di citochine pro-infiammatorie (1).

Attualmente rimane poco chiaro il ruolo della genetica, anche se alcuni studi riportano una predisposizione familiare (2).

Altri fattori di rischio associati alla NEC includono:

- fattori materni: abuso di sostanze stupefacenti, corioamniosite, infezione da HIV
- fattori perinatali: ipotensione, acidosi metabolica, trombocitopenia
- fattori legati alle cure post-natali: supporto respiratorio, farmaci (antagonisti del recettore H2 dell'istamina, indometacina, glucocorticoidi, antibiotici)
- anomalie congenite, in particolare cardiache e del tratto gastro-intestinale.

PRESENTAZIONE CLINICA

La NEC si manifesta più frequentemente con intolleranza alimentare, ovvero con distensione addominale, ristagno gastrico, vomito (biliare o ematico), diarrea ed enterorragia o sangue occulto fecale. Nelle fasi più avanzate di malattia la parete addominale può essere tesa, edematosa e la cute sovrastante diviene eritematosa e/o discromica.

Frequentemente vi sono anche segni sistemici quali bradicardia, ipotensione, apnea, instabilità termica, letargia, irritabilità, con possibile evoluzione in acidosi metabolica, CID e shock settico.

Il *timing* di presentazione della NEC è inversamente proporzionale all'età gestazionale e al peso alla nascita, con esordio ad un'età media post-concezionale di 12 giorni. Nella maggior parte dei casi l'esordio è

Immagine radiografica in paziente con NEC



Freccia gialla: aria nel sistema portale.

Freccia verde: pneumatosi intestinale.

Si noti la distensione addominale con evidenza di ileo paralitico.

Figura 1

fulminante, ma talvolta è insidioso, con distensione addominale incostante, ileo e segni sistemici compatibili con infezione (3).

DIAGNOSI

La radiografia addominale eseguita in 2 proiezioni (antero-posteriore e latero-laterale) rappresenta il *gold standard* diagnostico (Figura 1). La pneumatosi intestinale è il segno radiologico più specifico, ma all’Rx si può anche evidenziare la presenza dell’*ansa sentinella* (ansa in posizione fissa in radiogrammi seriati), di edema intestinale, di pneumoperitoneo o di aria nel sistema portale o epato-biliare. Poiché spesso le immagini radiografiche sono aspecifiche, è importante eseguire radiogrammi seriati ogni 6-12 ore circa (1).

L’ecografia addominale sta recentemente emergendo come metodica diagnostica di scelta per la rilevazione precoce di pneumatosi intestinale e di edema intramurale, data la sua maggiore sensibilità rispetto all’Rx; inoltre, la valutazione del flusso sanguigno mediante metodica Doppler può confermare la presenza di necrosi.

Gli esami di laboratorio sono di supporto nella valutazione della gravità clinica: trombocitopenia da consu-

mo periferico, acidosi metabolica persistente e grave iponatriemia da sequestro tissutale costituiscono la triade più comunemente associata alla malattia.

Misurazioni seriate della PCR possono essere utili nella diagnosi e nella valutazione della risposta terapeutica.

STADIAZIONE

Lo score di Bell, modello di stadiazione della gravità della NEC basato su segni clinici e radiologici, rappresenta un valido supporto nell’avvalorare l’ipotesi diagnostica e nella scelta della strategia terapeutica da adottare (Tabella 1).

TRATTAMENTO

L’approccio terapeutico differisce in base alla severità. La terapia medica si basa sul concetto di “riposo intestinale e decompressione dell’addome”, possibile grazie all’utilizzo della nutrizione parenterale totale e alla terapia antibiotica empirica ad ampio spettro, generalmente effettuata mediante utilizzo di ampicillina, aminoglicosidi e metronidazolo (quest’ultimo di fondamentale importanza in caso di sospetta o accertata perforazione intestinale).

Score di Bell			
Stadio	Segni sistemici	Segni addominali	Segni radiologici
IA (NEC sospetta)	Instabilità termica Apnea Letargia Bradycardia	Ristagno gastrico Distensione addominale Vomito Sangue nelle feci	Rx normale o iniziale dilatazione intestinale Ileo lieve
IB (NEC sospetta)	Come IA	Enterorragia franca	Come IA
IIA (NEC definita, forma lieve)	Come IA	IA, IB + assente peristalsi con o senza tensione della parete addominale	Dilatazione intestinale Ileo franco
IIB (NEC definita, forma moderata)	IIA + acidosi metabolica lieve e trombocitopenia lieve	IIA + tensione della parete addominale con o senza eritema o discromia cutanea sovrastante	Come IIA
IIIA (NEC avanzata, forma severa senza perforazione)	IIB + ipotensione, bradicardia, apnea, acidosi grave, CID, neutropenia, contrazione della diuresi	IIB + segni di peritonite, tensione addominale marcata, edema della parete addominale	IIB + ascite
IIIB (NEC avanzata, forma severa con perforazione)	Come IIIA	Come IIIA	IIB + pneumoperitoneo

Tabella 1

Inoltre, in base alla gravità, potrebbe essere necessario garantire supporto cardio-respiratorio, correggere l'acidosi metabolica e gestire complicanze comuni quali l'ipotensione (tramite farmaci inotropi), l'iperglicemia, l'anemia e la trombocitopenia (mediante trasfusione di componenti ematiche).

Se l'evoluzione è positiva in circa il 60-80% dei pazienti, quando la malattia progredisce ad uno stadio più avanzato e dà luogo a necrosi con o senza perforazione intestinale, si rende necessario l'intervento chirurgico per resecare la porzione di intestino interessata. (1)

PROGNOSI

Per i neonati extremely low birth weight (ELBW) il tasso di mortalità si assesta tra il 30 e il 50%, mentre per i neonati very low birth weight (VLBW) scende al 10-30%. Tra i neonati con NEC che vanno incontro a procedura chirurgica, il tasso di mortalità si aggira tra il 20-30% (il più alto registrato tra i neonati sottoposti a intervento chirurgico) (1).

COMPLICANZE

Tra le più comuni complicanze a lungo termine della NEC si annoverano: ritardo dello sviluppo neurologico, mancata crescita e problemi gastrointestinali. Questi ultimi sono principalmente di natura post-chirurgica, quali stenosi, aderenze, colestasi e sindrome dell'intestino corto, con o senza insufficienza intestinale (2).

Viene riportata una frequenza di stenosi fino al 40%, risultato del processo di guarigione del tessuto intestinale necrotico. In media, le stenosi si verificano circa un mese dopo l'episodio acuto, prevalentemente a carico del colon (84%). Stenosi multiple possono interessare fino al 50% dei neonati.

La sindrome dell'intestino corto, ossia una capacità di assorbimento insufficiente da parte dell'intestino, in relazione alle necessità nutrizionali del paziente, può derivare da una resezione intestinale estesa o dalla scarsa capacità di assorbimento dell'intestino a seguito di un insulto prolungato, in neonati che non sono stati sottoposti a resezione intestinale.

Questa interessa fino al 25% dei neonati affetti da NEC e il tasso di incidenza aumenta con il diminuire dell'età gestazionale (1).

STRATEGIE PREVENTIVE E SVILUPPI FUTURI

Le strategie preventive sono diventate il focus principale della ricerca: allo stato attuale, il più importante fattore protettivo conosciuto è il latte materno, in grado di prevenire l'atrofia dei villi, il danno mucosale e il conseguente malassorbimento. Esso è anche in grado di migliorare la funzione immunomodulatoria del tratto gastrointestinale (2).

Attualmente l'uso di steroidi per diminuire l'incidenza di NEC è ancora controverso, così come l'impiego profilattico di probiotici a prescindere dall'età gestazionale e dal peso alla nascita.

Nel prossimo futuro la ricerca aprirà le porte alla possibilità di un impiego terapeutico delle cellule staminali mesenchimali prelevate dal liquido amniotico. Queste ultime, dopo essere state somministrate con iniezione intraperitoneale, promuoverebbero la rigenerazione epiteliale delle aree di intestino danneggiato attraverso una migrazione mirata nelle zone interessate (4).

CONCLUSIONI

Nonostante negli ultimi 20 anni non si sia registrato alcun miglioramento relativamente al tasso di mortalità e morbilità della NEC, la ricerca sta investendo molto in ambiti come la microbiologia, la biologia molecolare e la biologia cellulare, nella speranza di poter dare delle risposte in merito a una prevenzione di malattia efficace, ad una diagnosi più rapida e allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche (4).

Bibliografia

1. Knell J, Han SM, Jaksic T, Modi BP. Current Status of Necrotizing Enterocolitis. *Surgery* 56 (2019) 11 - 38
2. Bazacliu c, Neu J. Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications. *Current Pediatric Reviews*, 2019, 15, 115-124
3. Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR. Cloherty e Stark's Manuale di neonatologia. Antonio delfino editore, 8° edizione
4. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Research* 2019, 8(F1000 Faculty Rev):107