

PREVENTION STRATEGIES AND MANAGEMENT OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS

Josef Neu

MD, Professor of Pediatrics, University of Florida, USA

Microbes and the Developing Gastrointestinal Tract

Josef Neu, MD*; Martha Douglas-Escobar, MD†; and Mariela Lopez‡

*Pediatrics, †Neonatal Perinatal Medicine, and the ‡Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida

ABSTRACT: During the course of mammalian evolution, there has been a close relationship between microbes residing in the gastrointestinal (GI) tract and the mammalian host. Although the host provides the microbes with a warm environment and nutrients, they, in turn, undergo various metabolic processes that aid the host. The host has developed weapons against microbes that are considered foreign, as well as mechanisms to tolerate and live synergistically with most of the microbes in the GI tract. This relationship is proving to be important not only in the neonatal period and during infancy, but it is becoming increasingly evident that microbial colonization in early life may affect the individual's health throughout life. Here we will review this relationship in terms of health and disease, with a focus on the aspects of this relationship during maturation of the host.

Interactions of Normal Microbiota With the Intestine

The microbiota of the adult human is found primarily in the distal intestine and consists of $>10^{13}$ microorganisms, comprising nearly 500 species.¹ The bacteria and host compose a mutually beneficial relationship, supporting important functions pertaining to nutrition,² angiogenesis,³ and mucosal immunity.^{4,5} This relationship is exemplified by the fermentative salvage of unabsorbed lactose⁶ in the distal intestine of premature babies due to their low lactase activity. Fermentation produces the end products acetate, propionate, and butyrate.⁷ These end products, in turn, alter intestinal interepithelial tight junctions,⁸ stimulate intestinal blood flow, affect intestinal proliferation and differentiation, and are used for energy or synthetic processes.⁶ There are other beneficial nutrition effects of com-

mensal bacteria, including lipid hydrolysis, proteolysis, and vitamin production.⁹

For example, the development of the gastrointestinal (GI) tract is partially dependent on the interaction of intestinal microbes and intestinal angiogenins, potent antimicrobial peptides released from the Paneth cells of the crypt in response to signals thought to be released from intestinal microbes.³ In mice raised in a conventional environment, angiogenin messenger ribonucleic acid (mRNA) expression is markedly increased at the time of weaning. In germ-free mice, this increase in mRNA expression is not so significant. Another example is seen in the growth of the villus capillaries in the rodent small intestine grown in a germ-free environment *vs* normal growth in an environment containing normal mixed microbes or even only 1 species of commensal bacterium (*Bacteroides thetaiotaomicron*).⁵

Development of the Neonatal GI Microbiome

At birth, the intestine is sterile but is rapidly colonized (in <24 hours)¹⁰ with microorganisms from maternal and environmental sources. The first colonizing bacteria are *E. coli* and *Enterococcus* species, followed by obligate anaerobes; later, the *Bifidobacterium* and some *Bacteroides* species become established in the GI tract. Newborns fed with formula will have a predominance of *Bacteroides*, with some *Bifidobacterium*; whereas in breast-fed babies, the GI tract is colonized primarily by *Bifidobacterium*. Facultative anaerobes (such as streptococci and coliforms) decline during the weaning period as obligate anaerobes such as *Bacteroides* establish a foothold, eventually becoming the predominant community residing in the intestine.

The lumen of the GI tract is normally filled with an array of organisms that are separated from the highly immunoreactive subepithelium and internal milieu by only a single layer of epithelial cells and a layer of protective mucus. The intestinal mucus is made up of glycoproteins that offer a number of attachment sites for the commensal bacteria.³ Thus, in normal circumstances, the bacteria remain on the surface of the mucus at the entrance of the villi (not in the crypts). A genetically coded repertoire (or "innate repertoire") of potential mucin adhesion sites for the bacteria generates a highly individual-

ized colonization process. Furthermore, inside the GI ecosystem, bacteria are able to communicate with their environment and with other bacteria by the process known as "quorum sensing."¹¹ This interaction leads to the defense against colonization by new external strains of bacteria.

Bacterial colonization of preterm infants differs from that of healthy full-term infants because of several factors, including mode of delivery and neonatal care. The potentially hostile microbial environment of the neonatal intensive care unit (NICU) is reflected in the pathogenic colonization⁹ of the infant's mucosal surfaces, the largest and most susceptible of which is the GI tract. Widespread prophylaxis with antibiotics (ampicillin being the most commonly used), parenteral nutrition (PN), and feeding in incubators may delay or impair the colonization process. The effect of using widespread antibiotics on the developing GI tract is unknown, but recent studies in neonatal rodents demonstrate that the use of an ampicillin-like antibiotic, cloxacetyl, noticeably alters GI tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome.¹¹ The short- and long-term effects of alterations in the GI microbiota are the subject of intense research because their implications may be pertinent throughout the lifetime.

Diseases: Necrotizing Enterocolitis (NEC) and Neonatal Intestine-Derived Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

The intestinal microbiota has a profound effect on nutrition status, development of the GI tract, and maintenance of the mucosal surface integrity.¹² Breakdown of this barrier is a well-known cause of SIRS, which can ultimately lead to multiple organ dysfunction syndrome.^{11,13} We are just beginning to appreciate why some individual microorganisms secrete products that cause damage under certain conditions while others actually offer protection.¹⁴⁻¹⁷ According to the profound immunoreactivity of the GI submucosa and liver, along with the exquisite vulnerability of the neonatal intestinal surface to translocation of inflammatory agents, it is likely that the intestinal microbiota play a critical role in the prevention or pathogenesis of not only neonatal intestinal diseases such as NEC but also liver failure, chronic lung disease, and central nervous system problems such as periventricular leukomalacia, which have all been associated with systemic inflammation.¹²⁻¹⁶ Figure 1 exhibits a conceptual framework of how disruption of the intestinal microbial environment might lead to mucosal disruption. Consequently, there is a decrease in antimicrobial peptides and immunoglobulin A (IgA), increased permeability at the interepithelial junctions, and overproduction of proinflammatory mediators, resulting in a systemic inflammatory response.¹⁶ The end result is injury to the intestinal mucosa, as well as distal organs such as the lung

and brain. As seen in Figure 1, the adverse effects may extend well beyond the neonatal period and have been associated with diseases such as inflammatory bowel disease and type 1 diabetes.¹⁷

Role of Probiotics

An immense amount of information regarding the potential benefits associated with the use of probiotics continues to emerge. Probiotics have been shown to decrease the duration and severity of rotavirus-related diarrhea, allergies to cow-milk proteins, atopic dermatitis, and some inflammatory diseases of the GI tract.¹⁸

Recent reports^{19,20} show that preterm infants randomly assigned to receive a daily probiotic supplement mixture such as *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*, and *Bifidobacterium bifidus* in one study and *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* in another study had a relative risk reduction in mortality, incidence of necrotizing enterocolitis (NEC), and late-onset sepsis. Conversely, a large multicenter trial conducted recently in 12 Italian NICUs, which included 565 patients, did not find a statistically significant beneficial effect associated with the use of probiotics (*Lactobacillus GG*) and NEC.²¹ Whether the difference in outcomes between these studies is associated with the use of different probiotic preparations, a different baseline incidence of NEC in the different NICUs, or other factors such as breast milk feeding remains speculative. Previous studies suggest that human breast milk contains potentially beneficial microbes that are independent of those found in the areolar skin,^{22,23} but the role of these types of microbes in the health of the infant remains unclear.

The role of human milk *vs* formula feedings in studies investigating the benefits associated with the use of probiotic supplements in premature infants^{19-21,24} has not been critically examined. Thus, many experts in the field have called for further studies to better elucidate the mechanisms of action and the role of nutrition (human milk *vs* commercially available formulas) regarding the use of probiotic supplements in protecting the GI mucosa and the immune system.^{20,25,26} Future studies should address adequate sample size, choice and dosage of probiotic, and safety of using probiotics in infants. Until the results from larger clinical trials are available, preliminary evaluation in an infant animal model can at least partially address these issues.

Mechanisms of Action

The mechanisms involved regarding specifically how probiotics (live, inactivated, or their products such as toll-like receptors [TLR] ligands) might prevent intestinal, as well as nonintestinal, pathology have recently been investigated. There is concern not only about the possibility of overstimula-

Correspondence: Josef Neu, MD, University of Florida, 1600 SW Archer Road, Gainesville, FL 32510. Electronic mail may be sent to neu@peds.ufl.edu.

0884-5336/07/2202-0174\$03.00/0
 Nutrition in Clinical Practice 22:174-182, April 2007
 Copyright © 2007 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

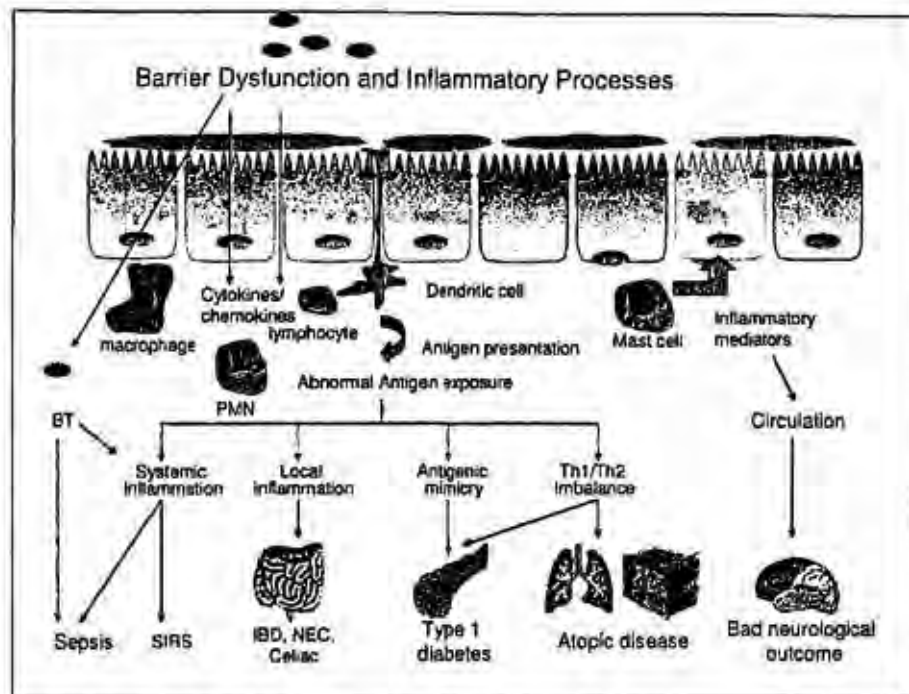


Figure 1. Pathogenic microbes and intestinal barrier dysfunction may cause an inflammatory response by interacting and activating lymphocytes, mast cells, and dendritic cells that mediate release of inflammatory mediators. Also abnormal antigen exposure may lead to diseases characterized by local inflammation (such as IBD, NEC, and celiac), antigenic mimicry (such as type 1 diabetes), imbalance Th1/Th2 (atopic disease), and systemic inflammation (eg, systemic inflammatory response syndrome, sepsis, bad neurologic outcome). Reprinted from Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr.* 2005;94:386–393, with permission from Blackwell Publishing. IBD, inflammatory bowel disease; NEC, necrotizing enterocolitis; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

tion of the inflammatory response²⁷ and sepsis with use of supplements that contain live organisms in compromised hosts, particularly critically ill preterm neonates^{28–30} and adults,^{31,32} but also the potential of detrimental long-term effects, such as autoimmunity, allergies, and atopy.^{33,34} Microbial components that are TLR receptor ligands have been found to be protective if given before administration of agents that are injurious to the intestine.^{35–37} Inactivated probiotic bacteria or their products may also provide benefits similar to live bacteria.^{27,38} Because premature infants have poor intestinal motility, they are susceptible to intestinal bacterial overgrowth, resulting in higher-than-desired stimuli or perhaps even translocation, sepsis, and long-term complications in the host. Inactivated probiotic bacteria or TLR ligands may provide an exciting and potentially safer alternative because the dose of these agents can be readily controlled in these highly susceptible babies.

Studies investigating the interaction between resident microbiota and TLRs are now beginning to shed light on how the healthy intestinal surface defuses the threat of commensal bacteria in the

lumen and how this interaction is actually required to maintain the architectural integrity of the epithelium. One study reported that nonvirulent *Salmonella* strains, with direct interaction with model human epithelia, attenuated interleukin 8 (IL-8) production elicited by various proinflammatory stimuli,³⁹ probably through the abrogation of polyubiquitination, resulting in degradation of inhibitor of κ B (I κ B).³⁸

Recent studies in mice, demonstrating an increased susceptibility to hemorrhagic colitis after eradication of intestinal bacteria, also suggest that the epithelium and resident immune cells do not simply tolerate commensal bacterial but are dependent on them for protection.³⁷ Commensal bacteria secrete molecules such as lipopolysaccharide (LPS) and lipoteichoic acid, which in turn interact in the normal intestine with a population of surface TLRs. The resultant ongoing signaling, when provided at apparently low doses, paradoxically enhances the ability of the epithelial surface to withstand chemical or inflammatory mediator-induced injury while also priming the surface for enhanced repair responses.^{37,40} Therefore, either the disruption of

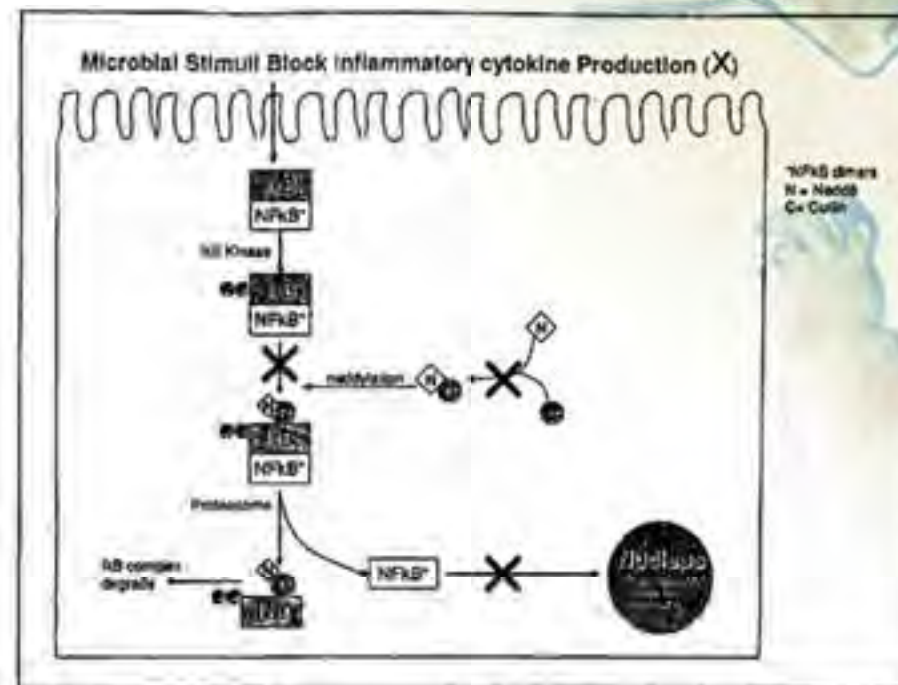


Figure 2. Certain enteric bacteria may halt the transcription of inflammatory cytokines by blocking the translocation of NF κ B to the nucleus. This blockade is accomplished by the prevention of NEDD8 attachment to cullin, thus preventing the subsequent I κ B ubiquitination and degradation steps that follow. I κ B, inhibitor of κ B; NF κ B, nuclear factor κ B; P, phosphate.

TLR signaling or the removal of TLR ligands (derived from intestinal microorganisms) compromises the ability of the intestinal surface to protect and repair itself in the face of inflammatory or infectious insult.^{37,40,41} These studies, together with the recent finding that LPS can induce tolerance to cytokine-mediated (IL-1 β and tumor necrosis factor- α) IL-8 production in human adult and fetal intestinal epithelium,⁴² raise the question of whether LPS exposure (or other TLR ligand) provided at low doses might actually offer a paradoxical protection for the highly vulnerable neonatal intestine.

Stimulation of TLRs leads to the activation of the nuclear factor κ B (NF κ B)/I κ B signal transduction pathway, which in turn activates the transcription of specific genes that coordinate programmed inflammatory responses. The separation of NF κ B from I κ B leads to NF κ B translocation from the cell's cytoplasm to the nucleus, where it can then interact with regulatory sequences of nuclear DNA and induce transcription of inflammatory mediators.

When NF κ B and I κ B are bound, NF κ B is inhibited from translocating to the nucleus and inflammatory mediator synthesis is blocked. The degradation of I κ B is what allows NF κ B to translocate and activate inflammatory mediator synthesis.

Potential mechanisms of commensal microbial protection of the intestine currently being explored involve the interaction of I κ B/NF κ B complex with other molecules such as NEDD8 and cullin. Certain enteric bacteria can inhibit the NF κ B pathway by blockade of I κ B ubiquitination.³⁸ I κ B ubiquitination is catalyzed by the I κ B ubiquitin ligase, which itself is regulated via covalent modification of the cullin subunit by the ubiquitin-like protein NEDD8.⁴³ NEDD8 is a small protein that shares homology with ubiquitin. Cullin is part of an ubiquitin ligase complex that when attached to NEDD8, allows for I κ B ubiquitination and degradation. This in turn will free NF κ B to interact with DNA in the nucleus.

Figure 2 shows the potential mechanism for the prevention of I κ B degradation and inflammatory cytokine synthesis through the blockade of NEDD8 attachment to cullin. Collier-Hyams and colleagues⁴² recently reported that the interaction of nonpathogenic bacteria with epithelial cells resulted in a rapid loss of acetylated cullin and subsequent repression of the NF κ B pathway. This observation may explain the ability of intestinal bacterial communities to influence diverse eukaryotic processes in general and inflamma-

tory tolerance of the mammalian intestinal epithelia specifically.

Microbiota and Illnesses Manifested in Childhood

Microbes have been implicated as environmental triggers in the pathogenesis of diabetes mellitus type 1 (T1DM).⁴³ This possibility has overshadowed their potentially beneficial roles, especially those of the commensal intestinal microbiota.

The Role of Early Antibiotics

The escalating use of antibiotics during infancy, as well as the mounting antibiotic load in our food supply, has potentially altered the intestinal micro-environment over the past half century, especially in developed countries where marked increases in autoimmune, allergic, and atopic diseases have emerged over the same time period.^{33,44} Although antibiotic usage during infancy has been linked with the pathogenesis of asthma,⁴⁵ allergies,⁴⁶ and atopy,⁴⁷ a relationship to T1DM has yet to be clearly established.

The "Leaky Gut"

The GI tract, in addition to its key physiologic role in digestion and absorption, is also the largest immune organ of the body. Its massive surface provides the greatest potential for interaction between the external and internal milieu. Approximately 30 years ago, an attempt to raise infant rats under germ-free conditions resulted in the serendipitous generation of rats that had the propensity to develop diabetes associated with insulinitis caused by autoimmunity.⁴⁸ Such was the genesis of the Bio-breeding (BB) rat. Studies have verified that the BB rat, before the onset of diabetes, exhibits a highly permeable intestine associated with low levels of intestinal claudin, a major intercellular tight junction protein.²⁷ Intestinal myeloperoxidase activities and goblet cell density are also higher in the diabetes-prone rats than in the controls, supporting an early intestinal inflammatory response. In humans, similar data show that individuals with a propensity to develop T1DM, as well as other autoimmune diseases, have an abnormal intestinal barrier, known as "leaky gut"^{27,49,50} (see Figure 1). Similar to studies in the BB rat, a recent report evaluating jejunal biopsy samples from children with T1DM demonstrated several signs of enhanced intestinal immune activation associated with interepithelial junction abnormalities seen on electron microscopy, which is entirely consistent with a "leaky intestine," allowing greater exposure of the intestinal immune system to antigens.

"Old Friends" in the GI Tract

As the frontline of the mucosal immune system, the intestinal epithelium must discriminate

between pathogenic and nonpathogenic organisms, as well as food antigens. It must "tolerate" the commensal flora present in the lumen and maintain mucosal homeostasis by controlling inflammatory responses, as well as sensing danger signals of potentially harmful pathogens so that the appropriate immune responses of the underlying lamina propria are activated. It is now clear that the presence of a commensal intestinal microbiota in infancy is critical for numerous physiologic processes, including growth, angiogenesis, optimization of nutrition, and stimulation of various arms of the innate and adaptive immune systems.^{4,6,49,51} The effects of the intestinal microbiota on the development of autoimmune diabetes are just beginning to be explored. Recently, Calcinario et al⁵² showed that oral probiotic administration to adult nonobese diabetic (NOD) mice induced IL-10 (an anti-inflammatory cytokine) production and prevented autoimmune diabetes. Additionally, when examined, the GI tracts of close relatives of patients with T1DM also contain short-chain fatty acids (products of bacterial metabolism that have highly significant effects on intestinal intercellular epithelial junctions) that differ from the norm.⁵³ Furthermore, certain rodent models of T1DM have been shown to be more likely to develop the disease under germ-free conditions.^{54,55} At this time, however, our understanding of the relationship between intestinal microbiota and the development of autoimmune, allergic, and atopic diseases is poorly understood. It has been proposed that maintenance of a commensal microbiota closely corresponds to the regulatory and cytotoxic T-cell systems.^{34,46} This is the basis of the "old friends" hypothesis, which states that the presence of normal microbes ("old friends") stimulates a low-grade up-regulation of T-regulatory (T-reg) cells that produce IL-10 and transforming growth factor (TGF) β , which in turn diminishes the effects of proinflammatory processes.³⁴ In addition to decreasing a response that would eliminate the "old friends," this regulatory response also maintains tolerance to "self." This is likely to be one of the critical mechanisms underlying the benefits of maintaining GI commensal microorganisms, as well as the supplementation with probiotics.

At least 1 study has shown that when probiotics were administered to infants, they had a reduced incidence of atopy when they were older.⁶⁶ This supports the concept that maintenance of a "friendly" intestinal microenvironment improves later tolerance. The administration of probiotics in this population is also associated with an increased plasma IL-10 concentration.⁶⁶ Recent intriguing studies in rodents clearly demonstrate that probiotics also ameliorate Th1-mediated colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF- β -bearing regulatory cells⁶⁷ in the lamina propria. Interestingly, it appears that a similar mechanism may be involved in the pathogenesis of T1DM. Indeed, the association between the development of autoimmune dis-

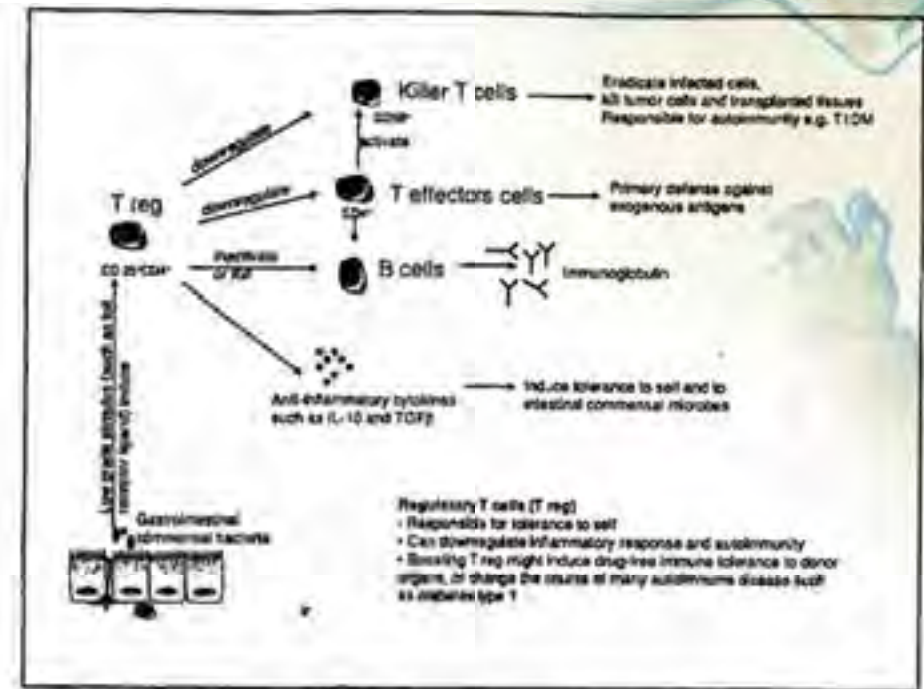


Figure 2. Gastrointestinal commensal bacteria produce low-grade stimulus over Toll-like receptors inducing T-regulatory response. T-regulatory cells can down-regulate killer T cells and T effector cells and can inactivate or kill B cells. T-regulatory cells secrete anti-inflammatory cytokines (ie, IL-10 and TGF β), which induced self-tolerance and tolerance to commensal microbes. IL-10, interleukin-10; TGF β , transforming growth factor beta; T-reg, regulatory T cell; T1DM, type 1 diabetes.

eases and an ultraclean GI environment has become increasingly evident (the hygiene hypothesis).^{64,65,68} Epidemiologic data in humans are consistent with this concept, especially with the increased use of antibiotics in agriculture and medicine in the past 50 years. Despite this compelling but still speculative epidemiologic relationship, additional experimental data for verification of the concept and explanation of the mechanisms are warranted.

According to the autoimmune pathogenesis of T1DM, the concept of tolerance is receiving considerable attention.⁶⁹ Tolerance denotes the absence of a detectable, functional immune response in the absence of immunosuppression; it is the loss of immunologic tolerance that leads to autoimmunity.⁶¹ With rare exception, most of us develop immune systems that are tolerant of our other bodily systems and the substances that we eat or the environmental agents to which we are exposed. Although most of us are tolerant to our pancreatic β -cells, it is the loss of immunologic tolerance that leads to autoimmunity against the β -cell and causes T1DM. If the loss of tolerance could be prevented, then potentially the risk for disease could be reduced. A better understanding of the relationships between intestinal microbiota, balance between the

production of cytotoxic and T-reg cells, and immune tolerance is beginning to emerge in the literature.^{62,63} Further explanation of these interactions in disease-specific animal models will likely be germane to the understanding of the pathogenesis and ultimate prevention of T1DM, as well as other autoimmune diseases.

The body produces several types of T cells, including killer T cells (which kill infected cells) and helper T cells (which activate killer T cells and other immune cells). For many years, researchers have thought there may be a class of T cells that regulate the activation of killer T cells and other immune cells. Recently, CD4+CD25+ cells (regulatory T cells) were isolated in human blood and determined to have a regulatory effect on the proliferation of other T cells. These are defined by their coexpression of CD4 and CD25 molecules (CD4+CD25+) on their surface. Especially active are those exhibiting the Forkhead P3 (FoxP3) transcription factor and associated cytokines (eg, TGF β).⁶⁴⁻⁶⁶ These interact with T-reg cells to modulate the function of T-effector (Teff) CD4+ cells to ultimately decrease the formation of autoantibodies from self-reactive B cells that cause insulinitis.⁶⁷⁻⁶⁹

20. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005;115:1-4.
21. Dani C, Bindaoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a prospective double-blind study. *Biol Neonate*. 2002;82:103-108.
22. Martin R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143:754-758.
23. Martin R, Olivares M, Marin ML, Fernandez L, Xaus J, Rodriguez JM. Probiotic potential of 3 *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *J Hum Lact*. 2005;21:8-17.
24. Hoyce AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 1999;3:197-202.
25. Ball EF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe? *Pediatrics*. 2005;115:173-174.
26. Klingman RM, Willoughby RE. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics. *Pediatrics*. 2005;116:171-172.
27. Zhang L, Li N, Caloico R, Neu J. Alive and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2005;135:1752-1756.
28. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*. 2005;115:176-181.
29. Kunz AN, Fairchok MP, Noel JM. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy [letter]. *Pediatrics*. 2005;116:517.
30. De Groot MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:278-280.
31. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:41-43.
32. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Verwaest C, Peetermans WE. *Saccharomyces* fungemia complicating *Saccharomyces boulardii* treatment in a non-immunocompromised host [letter]. *Intensive Care Med*. 2000;26:825.
33. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347:911-920.
34. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*. 2005;54:317-320.
35. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:520-528.
36. Katakura K, Lee J, Rachmilewitz D, Li G, Eckmann L, Raz E. Toll-like receptor 9-induced type I IFN protects mice from experimental colitis. *J Clin Invest*. 2005;115:695-702.
37. Rakoff-Naboum S, Pagnino J, Esalami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118:229-241.
38. Peasi T, Sutas Y, Saxelin M, Kallioinen H, Isolauri E. Antiproliferative effects of homogenates derived from five strains of candidate probiotic bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 1999;65:4725-4728.
39. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of DcpaB- α ubiquitination. *Science*. 2000;289:1580-1583.
40. Savidge TC, Newman PG, Pan WH, et al. Lipopolysaccharide-induced human enterocyte tolerance to cytokine-mediated interleukin-8 production may occur independently of TLR-4/MD-2 signaling. *Pediatr Res*. 2006;59:89-95.
41. Madara J. Building an intestine—architectural contributions of commensal bacteria. *N Engl J Med*. 2004;351:1685-1686.
42. Collier-Hyams LS, Sloane V, Batten RC, Neish AS. Cutting edge: bacterial modulation of epithelial signaling via changes in redoxylation of cullin-1. *J Immunol*. 2005;175:4194-4198.
43. Laron Z. Interplay between heredity and environment in the recent explosion of type 1 childhood diabetes mellitus. *J Med Genet*. 2002;115:4-7.
44. Bach JF. A toll-like trigger for autoimmune disease. *Nat Med*. 2005;11:120-121.
45. Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:768-771.
46. Yan F, Folk DB. Commensal bacteria in the gut: learning who our friends are. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20:565-571.
47. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1218-1224.
48. Chappel CI, Chappel WR. The discovery and development of the BB rat colony: an animal model of spontaneous diabetes mellitus. *Metabolism*. 1983;32:7 Suppl 1:8-10.
49. Muzmanian SK, Liu CH, Trihanas AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122:107-118.
50. Meddings JB, Jarand J, Urbanski SJ, Hardin J, Gall DG. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol*. 1999;276(4 pt 1):G951-G957.
51. Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001;292:1115-1118.
52. Calcinaro FDS, Marinaro M, Candeloro P, et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia*. 2005;48:1665-1676.
53. Samuelsson U, Ludvigsson J. The concentrations of short-chain fatty acids and other microflora-associated characteristics in faeces from children with newly diagnosed type 1 diabetes and control children and their family members. *Diabet Med*. 2004;21:64-67.
54. Mordes JP, Bortell R, Blankenhorn EP, Rossini AA, Greiner DL. Rat models of type 1 diabetes: genetics, environment, and autoimmunity. *ILAR J*. 2004;45:278-291.
55. Greiner DL, Rossini AA, Mordes JP. Translating data from animal models into methods for preventing human autoimmune diabetes mellitus: caveat emptor and primum non nocere. *Clin Immunol*. 2001;100:134-143.
56. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076-1079.
57. Di Giacinto C, Marinaro M, Sanchez M, Strober W, Boirivant M. Probiotics ameliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF- β -bearing regulatory cells. *J Immunol*. 2005;174:3237-3246.
58. Kahse KP, Carl A, Steinbach G. Whole blood interleukin-8 concentrations in capillary and cord blood of neonates for the diagnosis of systemic inflammatory states. *Clin Lab*. 2002;48:497-503.
59. Christen U, von Herrath MG. Infections and autoimmunity: good or bad? *J Immunol*. 2003;174:7481-7486.
60. Rossini AA. Autoimmune diabetes and the circle of tolerance. *Diabetes*. 2004;53:267-275.
61. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med*. 2001;344:855-864.
62. Powrie F. Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1029:132-141.
63. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:331-341.
64. Sakaguchi SN, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1996;156:1151-1164.
65. Wing K, Suri-Payer E, Rudin A. CD4+CD25+ regulatory T cells from mouse to man. *Scand J Immunol*. 2005;62:1-15.
66. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol*. 2005;6:345-352.
20. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005;115:1-4.
21. Dani C, Bindaoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a prospective double-blind study. *Biol Neonate*. 2002;82:103-108.
22. Martin R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143:754-758.
23. Martin R, Olivares M, Marin ML, Fernandez L, Xaus J, Rodriguez JM. Probiotic potential of 3 *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *J Hum Lact*. 2005;21:8-17.
24. Hoyce AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 1999;3:197-202.
25. Ball EF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe? *Pediatrics*. 2005;115:173-174.
26. Klingman RM, Willoughby RE. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics. *Pediatrics*. 2005;116:171-172.
27. Zhang L, Li N, Caloico R, Neu J. Alive and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2005;135:1752-1756.
28. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*. 2005;115:176-181.
29. Kunz AN, Fairchok MP, Noel JM. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy [letter]. *Pediatrics*. 2005;116:517.
30. De Groot MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:278-280.
31. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:41-43.
32. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Verwaest C, Peetermans WE. *Saccharomyces* fungemia complicating *Saccharomyces boulardii* treatment in a non-immunocompromised host [letter]. *Intensive Care Med*. 2000;26:825.
33. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347:911-920.
34. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*. 2005;54:317-320.
35. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:520-528.
36. Katakura K, Lee J, Rachmilewitz D, Li G, Eckmann L, Raz E. Toll-like receptor 9-induced type I IFN protects mice from experimental colitis. *J Clin Invest*. 2005;115:695-702.
37. Rakoff-Naboum S, Pagnino J, Esalami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118:229-241.
38. Peasi T, Sutas Y, Saxelin M, Kallioinen H, Isolauri E. Antiproliferative effects of homogenates derived from five strains of candidate probiotic bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 1999;65:4725-4728.
39. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of DcpaB- α ubiquitination. *Science*. 2000;289:1580-1583.
40. Savidge TC, Newman PG, Pan WH, et al. Lipopolysaccharide-induced human enterocyte tolerance to cytokine-mediated interleukin-8 production may occur independently of TLR-4/MD-2 signaling. *Pediatr Res*. 2006;59:89-95.
41. Madara J. Building an intestine—architectural contributions of commensal bacteria. *N Engl J Med*. 2004;351:1685-1686.
42. Collier-Hyams LS, Sloane V, Batten RC, Neish AS. Cutting edge: bacterial modulation of epithelial signaling via changes in redoxylation of cullin-1. *J Immunol*. 2005;175:4194-4198.
43. Laron Z. Interplay between heredity and environment in the recent explosion of type 1 childhood diabetes mellitus. *J Med Genet*. 2002;115:4-7.
44. Bach JF. A toll-like trigger for autoimmune disease. *Nat Med*. 2005;11:120-121.
45. Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:768-771.
46. Yan F, Folk DB. Commensal bacteria in the gut: learning who our friends are. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20:565-571.
47. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1218-1224.
48. Chappel CI, Chappel WR. The discovery and development of the BB rat colony: an animal model of spontaneous diabetes mellitus. *Metabolism*. 1983;32:7 Suppl 1:8-10.
49. Muzmanian SK, Liu CH, Trihanas AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122:107-118.
50. Meddings JB, Jarand J, Urbanski SJ, Hardin J, Gall DG. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol*. 1999;276(4 pt 1):G951-G957.
51. Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001;292:1115-1118.
52. Calcinaro FDS, Marinaro M, Candeloro P, et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia*. 2005;48:1665-1676.
53. Samuelsson U, Ludvigsson J. The concentrations of short-chain fatty acids and other microflora-associated characteristics in faeces from children with newly diagnosed type 1 diabetes and control children and their family members. *Diabet Med*. 2004;21:64-67.
54. Mordes JP, Bortell R, Blankenhorn EP, Rossini AA, Greiner DL. Rat models of type 1 diabetes: genetics, environment, and autoimmunity. *ILAR J*. 2004;45:278-291.
55. Greiner DL, Rossini AA, Mordes JP. Translating data from animal models into methods for preventing human autoimmune diabetes mellitus: caveat emptor and primum non nocere. *Clin Immunol*. 2001;100:134-143.
56. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076-1079.
57. Di Giacinto C, Marinaro M, Sanchez M, Strober W, Boirivant M. Probiotics ameliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF- β -bearing regulatory cells. *J Immunol*. 2005;174:3237-3246.
58. Kahse KP, Carl A, Steinbach G. Whole blood interleukin-8 concentrations in capillary and cord blood of neonates for the diagnosis of systemic inflammatory states. *Clin Lab*. 2002;48:497-503.
59. Christen U, von Herrath MG. Infections and autoimmunity: good or bad? *J Immunol*. 2003;174:7481-7486.
60. Rossini AA. Autoimmune diabetes and the circle of tolerance. *Diabetes*. 2004;53:267-275.
61. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med*. 2001;344:855-864.
62. Powrie F. Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1029:132-141.
63. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:331-341.
64. Sakaguchi SN, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1996;156:1151-1164.
65. Wing K, Suri-Payer E, Rudin A. CD4+CD25+ regulatory T cells from mouse to man. *Scand J Immunol*. 2005;62:1-15.
66. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol*. 2005;6:345-352.

67. Wickelgrán I. Immunology: policing the immune system. *Science*. 2004;305:595-599.
68. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:430-435.
69. Herman AE, Freeman GJ, Mathis D, Benoist C. CD4+CD25+ T regulatory cells dependent on ICOS promote regulation of effector cells in the prediabetic lesion. *J Exp Med*. 2004;199:1479-1489.
70. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:531-562.
71. Watanabe T, Yamori M, Kita T, Chiba T, Wakatsuki Y. CD4+CD25+ T cells regulate colonic localization of CD4 T cells reactive to a microbial antigen. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:541-550.
72. Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths and the modulation of mucosal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:51-56.
73. Makita S, Kanai T, Oshima S, et al. CD4+CD25bright T cells in human intestinal lamina propria as regulatory cells. *J Immunol*. 2004;173:3119-3130.
74. Strober W. Epithelial cells pay a Toll for protection. *Nat Med*. 2004;10:898-900.
75. Zipris D, Hillebrands JL, Welsh RM, et al. Infections that induce autoimmune diabetes in BBDR rats modulate CD4+CD25+ T cell populations. *J Immunol*. 2003;170:3592-3602.
76. Kukreja ACG, Marker J, Zhang C, et al. Multiple immunoregulatory defects in type-1 diabetes. *J Clin Invest*. 2002;109:131-140.
77. Fontanet JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol*. 2005;6:331-337.
78. Wildhaber BE, Yang H, Spencer AU, Drongowski RA, Teitelbaum DH. Lack of enteral nutrition-effects on the intestinal immune system. *J Surg Res*. 2005;123:8-16.
79. Maul J, Loiddenkamper C, Munds P, et al. Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD25(high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1868-1876.
80. Ged M. Regulatory T cells in experimental colitis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;293:179-208.
81. Maloy KJ, Antonelli LR, Lefevre M, Powrie F. Cure of innate intestinal immune pathology by CD4+CD25+ regulatory T cells. *Immunol Lett*. 2005;97:189-192.

Γ' ΣΥΝΕΔΡΙΑ / 3rd SESSION

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗΣ

Αίγινη Ζέλλου

Παιδίατρος - Παιδογαστρεντερολόγος - Υπατολόγος, Επιστ. Συνεργάτης Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Παιδογαστρεντερολογικού Τμήματος, Παιδιατρικής Κλινικής, Μαιευτήριο "ΜΗΤΕΡΑ", Αθήνα

Ο νεογνικός ίκτερος είναι συχνό κλινικό εύρημα στην παιδιατρική πράξη. Περίπου 30% με 50% των τελειόμηνων υγιών βρεφών εμφανίζουν παροδικό ίκτερο τρεις έως πέντε ημέρες μετά την γέννα. Ο ίκτερος είναι κυρίως εμμέσου τύπου και οφείλεται σε ανωριμότητα του ηπατικού ενζύμου glucuronosyl transferase που συντελεί στην μετατροπή της χολερυθρίνης από έμμεση σε άμεση και συχνά παρατείνεται με τον μητρικό θηλασμό, την σπυαίμια, αιμόλυση, υποθυρεοειδισμό ή πυλωρική στένωση.

Σε αντίθεση η υπερχολερυθριναιμία άμεσου τύπου είναι πάντοτε παθολογική και οφείλεται σε δυσλειτουργία του ηπατικού κυττάρου ή των κοληφόρων και προκαλείται από πολλαά νοσήματα που έχουν διαφορετική αντιμετώπιση. Ο νεογνικός χολοστατικός ίκτερος αναφέρεται σε συχνότητα 1: 2.500 γεννήσεις. Συνεπώς, ο παρατεταμένος κλινικός ίκτερος πέρα των 14ων ημερών πρέπει να ερευνηθεί για να προσδιορισθεί εάν είναι άμεσου τύπου. Εάν σε νεογνό βρεθεί ότι άμεση χολερυθρίνη είναι >1 mg/dl όταν η ολική χολερυθρίνη είναι κάτω του 5 mg/dl ή ότι η άμεση χολερυθρίνη > 20% ολικής χολερυθρίνης όταν η ολική χολερυθρίνη είναι > 5 mg/dl χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για να αποκλεισθούν παθήσεις των κοληφόρων ή σύνδρομα νεογνικής ηπατίτιδας και μεταβολικών νοσημάτων. (Πίνακας 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κοινές παθήσεις κοληφόρων στην νεογνική ηλικία.

Α) ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

- ατρησία κοληφόρων
- κύστη κοληφόρου πόρου
- σύνδρομο ένδειας κοληφόρων – σύνδρομο Alagille
- νεογνική σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- συγγενής ηπατική ίνωση/ νόσος Caroli
- χολολιθίαση, ίζημα κοληδόχου κύστεως
- διάτρηση κοινού κοληφόρου πόρου
- καρκίνωμα

Β) ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΑ ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

- Σταδιακή οικογενής ενδοηπατική χολόσταση (PFIC)
- Type 1 (νόσος Byler, ελάττωμα στην p-type ATPase)
- Type 2 (ελάττωμα σε canalicular bile acid pump)
- Type 3 (defect MDR 3 phospholipid transporter)
- Διαταραχές στη σύνθεση των χολικών αλάτων
- Κληρονομική χολόσταση με ηεμφικό οίδημα (σύνδρομο Aegenaes)
- Σύνδρομο Dubin- Johnson (έλλειψη MRP2)

Γ) ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

- Ιδιοπαθής νεογνική ηπατίτιδα
- Λοίμωξη από αδενοϊό, παρβοϊό B19, εντεροϊό, ρεοϊό τύπου 3
- Ουρολοίμωξη, Σπυαίμια, Φυματίωση, Τοξόπλασμα, Μαλάρια
- TORCH: Τοξόπλασμα, ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊός, HSV, Herpes zoster, HHV6, HBV, HIV.

Δ) ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ

- Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης
- Κυστική ίνωση
- Νεογνική αιμοχρωμάτωση
- Ενδοκρινολογικές
 - Δυσλειτουργία υποθαλάμου, Υποθυρεοειδισμός
- Γαλακτοζαιμία
- Διαταραχές μεταβολισμού αμινοξέων
 - Τυροσιναιμία, Υπερμεθιονιναιμία
- Διαταραχές μεταβολισμού λιπιδίων
 - Νόσος Neiman-Pick, Gaucher, Wolman

Ε) ΤΟΞΙΚΑ

- Τοξίνες, παρεντερική διατροφή

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κλινικές εκδηλώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας που ο παιδίατρος θα αναζητήσει στην κλινική εξέταση του βρέφους με χολόσταση είναι: η ηπατοσπληνομεγαλία, τα σκουρόχρωμα ούρα, τα άχρωμα κόπρανα. Άλλα συμπτώματα που συνδέονται με ηπατική χολόσταση είναι: το δυσμορφικό προσώπιο (γενετικά νοσήματα, σύνδρομο Alagille), το μικρόσωμο βρέφος IUGR (συγγενείς λοιμώξεις), η μικροκεφαλία, συγγενείς ανωμαλίες όπως καρδιακό φύσημα, πολυσπληνία, situs inversus σε παιδιά με (ατρησία χοληφόρων), μάζα στο δεξιό υποχόνδριο (κύστη χοληδόχου πόρου), ευερεθιστότητα, εμετοί, λήθαργος (γαλακτοζαιμία και τυροσιναιμία), ασκίτης, οίδημα, διαταραχές της πήξης του αίματος (οξεία νέκρωση, μεταβολικά νοσήματα) και νευρολογικές διαταραχές (σύνδρομο Zellweger και μιτοχονδριακά νοσήματα), υπογλυκαιμία, υπεραμυωναιμία (μεταβολικά νοσήματα).

Η διερεύνηση πρέπει να αρχίζει αμέσως ιδιαίτερα όταν το βρέφος είναι άνω των 30 ημερών για να μην χαθεί πολύτιμος χρόνος στην έγκυρη διάγνωση και αντιμετώπιση κυρίως της ατρησίας χοληφόρων και της πρόκλησης εγκεφαλικής αιμορραγίας. Βρέφη άνω των δύο μηνών, με ατρησία των χοληφόρων εμφανίζουν ταχεία ηπατική ίνωση και έχουν υψηλό ρίσκο αποτυχίας της χειρουργικής Kasai και μοιραία οδηγούνται στην μεταμόσχευση ήπατος. Γίνεται εργαστηριακός έλεγχος για την εκτίμηση της συνθετικής και λειτουργικής ικανότητας του ήπατος όπως SGOT, SGPT, GGT, ολική και άμεση χολερυθρίνη, χοληστερόλη, γλυκόζη, αλβουμίνη, παράγοντες πήξης, επίπεδα αμινοξέων και λιποδιαλυτών βιταμινών, κ/α αίματος, ρινοφαρυγγικού και ορθού, α1-αντιθρυψίνη και φαινότυπος, Galactose-6-phosphate-uridylyl transferase, αμινογράμμα πλάσματος, τριγλυκερίδια, αέρια αίματος, γαλακτικό οξύ, κορτιζόλη, TSH, T4, T3, φερριτίνη, χολικά άλατα, καρυότυπος, τεστ ιδρώτα. Ούρα: ανάλυση, κ/α, αμινογράμμα, οργανικά οξέα, αναγωγικές ουσίες, χολικά άλατα. Επίσης, γονιδιακά test για το σύνδρομο Alagille και τις τρεις μορφές του συνδρόμου της σταδιακής οικογενούς ενδοηπατικής χολόστασης (progressive familial intrahepatic cholestasis), έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται με μεγαλύτερη ευχέρεια.

Το υπερηχογράφημα ήπατος είναι η πιο χρήσιμη αρχική ακτινολογική μελέτη, διότι καθορίζει την περαιτέρω διαγνωστική πορεία. Εάν υπάρχει κύστη χοληδόχου πόρου, ο ασθενής παραπέμπεται για χειρουργική επέμβαση. Το υπερηχογράφημα εξετάζει την ηπατική δομή, μέγεθος του σπληνός και την παρουσία λίθων εντός των χοληφόρων, την παρουσία ή απουσία της χοληδόχου κύστεως. Η αξονική τομογραφία δεν προσθέτει στοιχεία πέραν από αυτά του υπερηχογραφήματος και απαιτεί αναισθησία.

Η μαγνητική χολαγγειογραφία (MRC) με T2-weighted λήψεις χρησιμοποιείται σε όλες τις ηλικίες παιδιών και σε πιλοτικές μελέτες για την διάγνωση ατρησίας χοληφόρων. Μεγαλύτερη εμπειρία απαιτείται στη χρήση σε μικρά βρέφη.

Εάν το υπερηχογράφημα ήπατος είναι φυσιολογικό, τότε ακολουθεί μελέτη HIDA με παράγωγα technitium 99 για να ελεγχθεί η βατότητα των ενδο- και εξωηπατικών χοληφόρων.

Όμως πολλές παθήσεις του ήπατος οδηγούν σε μειωμένη πρόσληψη technitium 99 από τον ηπατικό ιστό ενώ τα σύνδρομα ένδειας χοληφόρων οδηγούν σε απουσία απέκκρισης του σκιαγραφικού. Έτσι μετά την HIDA, για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση απαιτείται διαδερματική βιοψία ήπατος.

Η διαδερματική βιοψία ήπατος παραμένει η καλύτερη εξέταση που οδηγεί στην σωστή διάγνωση και εκτελείται και σε πολύ μικρά νεογνά χωρίς δυσκολία. Τελευταίες μελέτες έδειξαν ότι η διάγνωση της ατρησίας

των χοληφόρων γίνεται σωστά στο 90% με 95% των ασθενών. Στον ηπατικό ιστό γίνονται εκτός από την συνήθη ιστολογική εξέταση, ειδικές χρώσεις για ανίχνευση ίνωσης, λίπους, χαλκού, γλυκογόνου, αλλήλ και ανοσοιστοχημεία και ενίοτε καλλιέργεια ιστού και PCR. Ο ιστός εξετάζεται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο για παθήσεις μιτοχονδριακών ή συσσωστωτικών και άλλων μεταβολικών διαταραχών. Τμήμα ηπατικού ιστού φυλάσσεται σε -70° C για ενδεχόμενη ενζυματική ανάλυση. Εάν η βιοψία ήπατος είναι χαρακτηριστική ατρησίας χοληφόρων το νεογνό οδηγείται σε λαπαροτομή με χολαγγειογραφία για επιβεβαίωση της διάγνωσης και χειρουργική αποκατάσταση με την μέθοδο πυλαιονοστιδικής αναστόμωσης (μέθοδο KASAI).

Η διαδερματική χολαγγειογραφία μπορεί να χρειασθεί για την απεικόνιση των χοληφόρων σε συγκεκριμένα βρέφη (όπως σε διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων). Όμως υπάρχει γενικότερη τεχνική δυσκολία στον καθετηριασμό των μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων των νεογνών που καθιστά αυτή την μελέτη δύσκολη.

Βιβλιογραφία

1. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;115:128
2. David Perlmutter, Ramiro Anthero Azevedo, Deirdre Kelly, Ross Shepherd, Yusaku Tazawa Metabolic Liver Disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: S 180-186
3. F. J. Suchy, R.J. Sokol, W. F. Balistreri ed. Approach to the infant with cholestasis In: Liver Disease in Children. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott and Wilkins. 2001: 187-194
4. Mieli-Vergani G, Howard ER Portman B, et al. Late referral for biliary atresia-missed opportunities for effective surgery (Comments). Lancet 1989;(1):421-423.
5. Hussein M, Mieli-Vergani G, Howard ER et al. Jaundice at 14 days of age: exclude biliary atresia. Arch Dis Child 1991;66:1177-1179.
6. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. J Med Genet 1997;34:152-157.
7. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, et al. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver diseases in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12:21-26.
8. Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome):evidence for heterogeneity. Hepatology 1997;26:155-164.
9. Rosenthal P, Miller JH, Sinatra FR. Hepatobiliary scintigraphy and the string test in the evaluation of neonatal cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989;8:292-296.
10. Jansen PL, Muller MM. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2, and 3. Gut 1998;42:766-767.
11. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis : a prospective study [Comments]. J Pediatr Gastroenterol Nurt 1994;18:121-127.
12. Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R, et al. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. J Nucl Med 1997;38:1279-1282.
13. Guelrud M, Jaen D, Plaz J, et al. ERCP in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia [Comments]. Gastrointest Endosc 1991;37:522-526.
14. Wilkinson ML, Mieli-Vergani G, Ball C, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infantile cholestasis. Arch Dis Child 1991;66:121-123.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΡΑΧΕΩΣ ΕΝΤΕΡΟΥ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου

M.D., Αναπληρώτρια Διευθύντρια Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»

Το σύνδρομο του βραχέως εντέρου προκαλείται από την εκτομή μεγάλου τμήματος του λεπτού εντέρου λόγω συγγενών ανωμαλιών του πεπτικού σωλήνα, όπως είναι η γαστροσχισση ή η ατρησία του λεπτού εντέρου, ή φλεγμονώδους νόσου όπως είναι η νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Η λειτουργική ικανότητα του λεπτού εντέρου διατηρείται ακόμα και όταν εκλείψει ποσοστό έως 40-50% του εντέρου. Όταν ωστόσο, το αφαιρεθέν έντερο υπερβαίνει σε μήκος ποσοστό 70% του εντέρου, η επιβίωση του βρέφους είναι δυνατή μόνο με τη χρήση παρεντερικής διατροφής.

Η ελάττωση του μήκους του εντέρου, η μείωση της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου αλλά και των εντερικών ορμονών που επηρεάζουν την κινητικότητα του πεπτικού σωλήνα έχουν ως αποτέλεσμα τη γρήγορη δίοδο της τροφής, την ελάττωση των διασκαριδασών απαραίτητων για την απορρόφηση των υδατανθράκων, τη δυσαπορρόφηση των χολικών αλάτων απαραίτητων για την απορρόφηση του λίπους και των λιποδιαλυτών βιταμινών και τη διαταραχή της κινητικότητας του λεπτού εντέρου. Οι συνθήκες αυτές ευνοούν την υπερανάπτυξη και τον αποικισμό του λεπτού εντέρου από βακτηρίδια του παχέος εντέρου. Η αντιμετώπιση του συνδρόμου του βραχέος εντέρου γίνεται σε διάφορα στάδια αρχίζοντας με ολική παρεντερική διατροφή και συνεχίζοντας με την εισαγωγή εντερικής σίτισης, αρχικά σε συνεχή στάγδην έγχυση, η οποία σταδιακά αντικαθιστά την παρεντερική διατροφή σε διάστημα από λίγες εβδομάδες έως και πολλούς μήνες ή και χρόνια στις βαριές περιπτώσεις. Η διάρκεια της παρεντερικής διατροφής εξαρτάται από το μήκος και το τμήμα του εναπομείνοντος εντέρου, τη διατήρηση ή όχι της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και τη διατήρηση ή όχι του παχέως εντέρου. Οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την έκβαση του συνδρόμου του βραχέως εντέρου συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Τα στάδια της θεραπευτικής αγωγής του συνδρόμου βραχέος εντέρου είναι 4.

1. Η μετεχειρητική περίοδος (πρώτες 1-2 εβδομάδες μετά την εντερεκτομή). Σε αυτή την περίοδο ο στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση της ηλεκτρολυτικής σταθερότητας του νεογνού, λόγω της συνεχιζόμενης απώλειας υγρών και ηλεκτρολυτών από την ειλεοστομία. Το παραπάνω επιτυγχάνεται μέσω της παρεντερικής διατροφής. Κατά τη φάση αυτή είναι απαραίτητο το καθημερινό ζύγισμα του νεογνού, η κλινική εξέταση και η μέτρηση των ηλεκτρολυτών στα ούρα μίας ούρησης.
1. Η περίοδος της εισαγωγής της εντερικής διατροφής. Ο στόχος της θεραπείας σε αυτήν την περίοδο είναι η έναρξη μερικής εντερικής σίτισης, παράλληλα με τη χορήγηση της παρεντερικής διατροφής, η οποία ουσιαστικά καλύπτει τις διατροφικές ανάγκες του νεογνού. Πιθανά προβλήματα που μπορούν να δημιουργηθούν σε αυτήν την περίοδο είναι ο επίμονος ειλεός (αντιμετωπίζεται με την παρεντερική χορήγηση ερυθρομυκίνης), η δυσαπορρόφηση και η διάρροια (αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση συνεχούς, στάγδην χορήγησης ρινογαστρικής σίτισης με ειδικό γάλα εκτεταμένης υδρόλυσης ή στοιχειακό, σε σταδιακά αυξανόμενο όγκο), η υπονατρίαμια (είναι αναγκαία η συνεχής αναπλήρωση των απωλειών σε νάτριο, όπως και η καθημερινή μέτρηση Na⁺/K⁺ μίας ούρησης), η υπερέκκριση οξέως από το στομάχι με αποτέλεσμα την πρόσμιξη αίματος στον έμετο (αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση H₂ ανταγωνιστών), η υποθρεψία (αντιμετωπίζεται με τη σταδιακή αύξηση των χορηγούμενων θερμίδων μέσω της παρεντερικής διατροφής, γι αυτό και επιβάλλεται η τακτική παρακολούθηση των δεικτών θρέψης του νεογνού).
2. Η περίοδος της προώθησης της εντερικής σίτισης με ταυτόχρονη μείωση της παρεντερικής διατροφής. Για να επιτευχθεί το παραπάνω είναι απαραίτητη η ευόδωση της προσαρμογής του εντέρου και της ωρίμανσης των εντερικών λαχνών. Τα προβλήματα που μπορούν να εμφανιστούν σε αυτή την περίοδο είναι τα παρακάτω: α) η δυσαπορρόφηση (αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση στοιχειακής δίαιτας ή τροποποιούμενης τροφής (modular feeds), εμπλουτισμένης με ευεργετικά συστατικά όπως είναι η πηκτίνη, η γλυταμίνη, οι σακχαρομύκητες boullardii, όπως και η πιθανή χορήγηση αντιδιαρρικών φαρμάκων π.χ. λοπεραμίδης, χολεστυραμίνης, ή/και αντιβίωσης για τη θεραπεία πιθανής υπερανάπτυξης μικροβίων), β) η ελλιπής πρόσληψη βάρους (είναι απαραίτητη η συνεχής αύξηση των χορηγούμενων θερμίδων μέσω της παρεντερικής διατροφής κ.ά.), γ) δυσκολία σίτισης λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, γ) χολόσταση (αντιμετωπίζεται με αύξηση της εντερικής σίτισης, με πρόληψη σπλαιμίας, καθώς και με τη θεραπεία πιθανής υπερανάπτυξης μικροβίων), δ) ελλείμματα σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία (απαραίτητη είναι η βιοχημική παρακολούθηση του βρέφους σε τακτά χρονικά διαστήματα).
3. Η περίοδος της σταδιακής μείωσης και της διακοπής – εάν αυτό δεν επηρεάζει την κατάσταση της θρέψης του βρέφους - της παρεντερικής διατροφής. Τα προβλήματα που είναι δυνατόν να εμφανιστούν στο στάδιο αυτό είναι πιθανά ελλείμματα σε μικροθρεπτικές ουσίες, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία, η πιθανή ανάπτυξη έλκους στο σημείο της αναστόμωσης, η υπεροξαθυρία και η νεφρολιθίαση ανάλογα με το ποιο τμήμα του εντέρου έχει αφαιρεθεί, καθώς και δυσκολία στην πλήρη απεξάρτηση από την παρεντερική διατροφή.

4. Πίνακας 1: Παράγοντες που καθορίζουν την έκβαση του συνδρόμου βραχέως εντέρου

<p>Το τμήμα του εντέρου που έχει αφαιρεθεί (νήστιδα ή ειλεός), δεδομένου ότι:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Η προσαρμοστική ικανότητα της νήστιδας είναι μικρότερη αυτής του ειλεού · Η ειλεοεκτομή συνοδεύεται από μεγάλη απώλεια ισοτονικών υγρών · Η ειλεοεκτομή συνοδεύεται από μεγαλύτερη μείωση του χρόνου διάβασης του εντέρου · Η ειλεοεκτομή συνοδεύεται από δυσαπορρόφηση μικροθρεπτικών ουσιών
<p>Η απώλεια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας, δεδομένου ότι:</p> <p>Η έλλειψη της βαλβίδας επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση</p>
<p>Η συνύπαρξη νόσου του εναπομείνοντος λεπτού εντέρου</p> <p>Υπολειπόμενη νόσος μετά από νεκρωτική εντεροκολίτιδα</p>
<p>Η συνοδός κολεκτομή</p>
<p>Η συνύπαρξη του συνδρόμου βραχέως εντέρου με ηπατική ή παγκρεατική νόσο</p>

Συμπέρασμα

Η αντιμετώπιση του συνδρόμου βραχέως εντέρου είναι σύνθετη και απαιτεί την αгаσθή συνεργασία ομάδας εξειδικευμένων επιστημόνων στο πλαίσιο ειδικής Μονάδας Διατροφικής Υποστήριξης. Η θεσμοθέτηση παρόμοιας Μονάδας έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζει σημαντικά την έκβαση του συνδρόμου βραχέως εντέρου. Μελέτη που διεξήχθη προ περίπου δεκαετίας από το Τμήμα Μεταμόσχευσης Εντέρου του Πανεπιστημίου του Birmingham της Μεγάλης Βρετανίας, έδειξε ότι η θνησιμότητα στα βρέφη με σύνδρομο βραχέως εντέρου τα οποία παραπέμφθηκαν για μεταμόσχευση λεπτού εντέρου από νοσοκομεία τα οποία δεν διέθεταν Μονάδα Διατροφικής Υποστήριξης, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με τα βρέφη που παραπέμφθηκαν από νοσοκομεία τα οποία διέθεταν παρόμοια Μονάδα. Η Μονάδα Διατροφικής Υποστήριξης περιλαμβάνει παιδογαστρεντερολόγο εξειδικευμένο στην κλινική διατροφή, εξειδικευμένη νοσηλεύτρια, διαιτολόγο και φαρμακοποιό και σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας & Διατροφής πρέπει να διατίθεται σε κάθε σύγχρονο, τριτοβάθμιο Παιδιατρικό νοσοκομείο για την εγγύηση προσφοράς υπηρεσιών υγείας υψηλού επιπέδου.

ΕΙΔΙΚΑ ΓΑΛΑΤΑ

Φανή Ανατολίτου

Παιδίατρος – Νεογνολόγος, Αν. Δ/ντρια Β' ΜΕΝΝ, Νοσοκομείο Παίδων «Αγ.Σοφία».

Ειδικά γάλατα (διαιτητικά γάλατα) είναι τα γάλατα ειδικής επεξεργασίας ή σύνθεσης, τα οποία έχουν πολλές εφαρμογές και χορηγούνται συνήθως σε βρέφη με ιατρική καθοδήγηση. Χρησιμοποιούνται για αποκλειστική ή μερική διατροφή βρεφών των οποίων η ικανότητα πέψης, λήψης, απορρόφησης, μεταβολισμού ή απέκκρισης έχει περιορισθεί ή διαταραχθεί και οι διατροφικές ανάγκες τους δεν καλύπτονται από το σύνθετο διαιτολόγιο.

Τα ειδικά θεραπευτικά γάλατα έχουν παρασκευασθεί σύμφωνα με τις οδηγίες της ESPGHAN και στη σύστασή τους περιέχονται: πρωτεΐνη 1,8 ως 3,0 gr/100 kcal, λίπην 4,4- 6 gr/100 kcal και υδατάνθρακες 9 – 14 gr/100 kcal.

Ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της σύνθεσής τους κατατάσσονται σε διάφορες κατηγορίες:

1. Γάλατα με πρωτεΐνη σόγιας
2. Γάλατα χωρίς λακτόζη

3. Αντιαναγωγικά γάλατα με ηλεκτικές ουσίες
4. Υποαλλεργιογονικά γάλατα μερικής υδρόλυσης (HA)
5. Υποαλλεργιογονικά γάλατα με πρωτεΐνη εκτεταμένης υδρόλυσης
6. Στοιχειακά γάλατα με αμινοξέα
7. Υπερθερμιδικά εντερικά διαλύματα (ολικής πρωτεΐνης/υδρολυμένης πρωτεΐνης)
8. Γάλατα για μεταβολικά νοσήματα
9. Γάλατα για πρόωρα και ελλιποβαρή νεογνά

Αναλυτικότερα,

1. Γάλατα με πρωτεΐνη σόγιας:

Περιέχουν σουκρόζη και σιρόπι καλαμποκιού αντί για λακτόζη. Ενδείκνυται σε βρέφη με γαλακτοζαιμία, συγγενή ή επίκτητη ανεπάρκεια της λακτάσης. Αντενδείκνυται για την πρόληψη των κολλικών α' τριμήνου και για αλλεργία στο γάλα αγελάδος.

2. Γάλατα χωρίς λακτόζη:

Περιέχουν γλυκόζη ή πολυμερή αυτής (μαλτοδεξτρίνες) ή αμιλοσιρόπιο. Ενδείκνυται σε συγγενή ή σε επίκτητη ανεπάρκεια της λακτάσης.

3. Αντιαναγωγικά γάλατα με ηλεκτικές ουσίες:

Περιέχουν χαρουπάλευρο ή άμυλο καλαμποκιού ή ρυζιού ή πατάτας. Ενδείκνυται σε βρέφη με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και απώλεια βάρους σώματος.

4. Υποαλλεργιογονικά γάλατα μερικής υδρόλυσης (HA)

Περιέχουν πεπτίδια μακράς αλυσού, μοριακό βάρος > 4000 KDa. Ενδείκνυται για πρόληψη της τροφικής αλλεργίας σε βρέφη υψηλού κινδύνου, με θετικό οικογενειακό ιστορικό και χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την γέννηση. Αντενδείκνυται σε βρέφη με αλλεργία στο γάλα αγελάδος.

5. Υποαλλεργιογονικά γάλατα με πρωτεΐνη εκτεταμένης υδρόλυσης

Περιέχουν πρωτεΐνη γάλακτος σε μορφή ορολευκωματίνης ή καζεΐνης, η οποία έχει υποστεί διάσπαση με θερμότητα και ενζυματική υδρόλυση σε ολιγοπεπτίδια και ελεύθερα αμινοξέα. Τα πεπτίδια είναι < 1500 KDa. Δεν περιέχουν λακτόζη αλλά μαλτοδεξτρίνες ή άμυλο πατάτας ή άμυλο αραβοσίτου. Τα λιπίδια μπορεί να είναι μεσαίας αλυσού (MCT) ή μακράς αλυσού (LCT). Ενδείκνυται για βρέφη με αλλεργία στο γάλα αγελάδος ή σόγιας, δυσασπορρόφηση εντέρου, πωσινοφιλική γαστρεντεροπάθεια, δυσασπορρόφηση λόγω παγκρεατικής ανεπάρκειας ή κυστικής ίνωσης.

6. Στοιχειακά γάλατα με αμινοξέα

Περιέχουν ελεύθερα αμινοξέα 100%, λιπίδια MCT ή LCT και πολυμερή γλυκόζης για μεγαλύτερη απορρόφηση. Ενδείκνυται για βρέφη με βαριά αλλεργία στο γάλα αγελάδος, τα οποία δεν ανταποκρίνονται σε υποαλλεργιογονικά γάλατα εκτεταμένης υδρόλυσης, καθώς και σε βρέφη με σύνδρομο βραχέως εντέρου και εντερικά συρίγγια.

7. Υπερθερμιδικά εντερικά διαλύματα (ολικής πρωτεΐνης /υδρολυμένης πρωτεΐνης)

Περιέχουν ολική πρωτεΐνη ή υδρολυμένη πρωτεΐνη, τα λιπίδια είναι MCT για καλύτερη απορρόφηση και δεν περιέχουν λακτόζη. Παρέχουν θερμιδική κάλυψη 1 – 1,5 kcal/ml. Ενδείκνυται σε βρέφη με αυξημένες μεταβολικές ανάγκες, συγγενείς καρδιοπάθειες, χρόνια πνευμονοπάθεια, δυστροφία, νεφρική ανεπάρκεια, κυστική ίνωση.

8. Γάλατα για μεταβολικά νοσήματα

Περιέχουν σε μειωμένη ποσότητα ή και καθόλου τα συστατικά που δεν μεταβολίζονται, είτε πρόκειται για αμινοξέα, είτε για λίπη, είτε για υδατάνθρακες. Ενδείκνυται στην αντιμετώπιση της φαινυλκετονουρίας, της γαλακτοζαιμίας, της τυροσαιμίας και των διαταραχών της β-οξειδάσης.

9. Γάλατα για πρόωρα και ελλιποβαρή νεογνά

Περιέχουν 2,2 - 2,4 g/100ml, έχουν υψηλή θερμιδική αξία 80 – 90 kcal/100 ml, χαμηλό νεφρικό φορτίο και κανονική οσμωτικότητα. Ενδείκνυται για πρόωρα και ελλιποβαρή βρέφη και χορηγούνται μέχρι και την συμπλήρωση της ηλικίας των 52 εβδομάδων από την ημερομηνία γέννησης.

Είναι αυταπόδεικτο ότι το μητρικό γάλα αποτελεί την αναντικατάστατη πηγή τροφής για το νεογνό, αλλά τα ειδικά γάλατα, με την κατάλληλη εφαρμογή, αποτελούν για το νεογνολόγο απαραίτητο εργαλείο για την όσο το δυνατό επαρκέστερη διατροφή των νεογνών με γαστρεντερολογικά προβλήματα και προβλήματα διατροφής.

Ενδεικτική Βιβλιογραφία

1. Aggett P, Agostoni C, Goulet. O et al, Medical Position statement. Antireflux or antiregurgitation milk products infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J. Ped. Gastroenterology and Nutrition, 2002: 34, 496-498.
2. Hest A. Koletzko B. Dretorg S. et al., Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy, ARCH DIS Child, 1989:81, 80-84.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Hypoallergenic infant formulas (RE000S), Pediatrics, 2000:106, 346-349
4. Sievers E., Schaub G. et al, Antireflux or antiregurgitation milk products, J.Ped. Gastroenterology and Nutrition, 2003:36, 418-421.
5. S. Evans, T. Twabssi, A. Daly et al, Should high – energy infant formula be given at full strength from its first day of usage ?, J. Hum. Nutr. Dietet, 2006:19, 191-197.
6. J. Knol, G. Boehm et al, Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants, Acta Paediatrica, 2005;94 (suppl 449): 31-33
7. Indrio F, Riezzo G. et al, Effect of a prebiotic mixture of short chain galacto-oligosaccharides and long chain fructo-oligosaccharites on gastric motility in pretern infants, J. Ped. Gast.Ped. Gastroenterology and Nutrition, 2007;44:e122.

Προσπατεύει... ό,τι αγαπάμε περισσότερο!

Prevenar[®]

Συζευγμένο 7δένερο Πνευμονοκοκκικό Εμβόλιο

Meningitec[™]
συζευγμένο εμβόλιο
κατά του μηνιγγιτιδόκκου ομάδας C

S-26
GOLD

S-26 II
GOLD

S-26
Progress
GOLD

S-26^{GF}

S-26^L free

S-26^{HA}

Το μητρικό γάλα είναι το καλύτερο για τα βρέφη. Το γάλα σε σκόνη αντικαθιστά το μητρικό θηλασμό όταν η μητέρα δε θηλάζει.
Η διατροφή της μητέρας παίζει σημαντικό ρόλο στην προετοιμασία και στη διαδικασία του θηλασμού.
Το γάλα σε σκόνη πρέπει να προετοιμάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες. Σε αντίθετη περίπτωση μπορεί να προκληθούν προβλήματα υγείας.
Το S-26 Gold, S-26 GF, S-26 Lfree και το S-26 HA μπορούν να δωθούν από τη γέννηση.
Το S-26 II Gold προορίζεται για βρέφη άνω των 6 μηνών.
Το S-26 Progress Gold προορίζεται για μικρά παιδιά άνω του 1 έτους.

Wyeth

Κύρου 126 & 25ns Μαρτίου
16452 Αργυρούπολη
Τηλ.: 210 9981600

Διγενή Ακρίτα 57
1070 Λευκωσία - Κύπρος
Τηλ.: 00357 22 817690

www.wyeth.gr