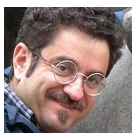


PUNTI DI VISTA

Bambini in dialisi peritoneale e nutrizione enterale: indicazioni ed outcome



Bruno Gianoglio¹, Alfonso Vincenzo Salvatore Ferretti², Enrico Vidal³

(1) SC Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino

(2) SC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Pediatrico Santobono di Napoli

(3) Unità di Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

Abstract

Nonostante i miglioramenti della prognosi globale, della qualità di vita e del target di crescita per i bambini in dialisi peritoneale tuttavia questo gruppo di pazienti è soggetto al forte rischio di ritardo di crescita soprattutto se la patologia esordisce nelle prime epoche della vita. In questi pazienti l'alimentazione spontanea spesso non fornisce un apporto adeguato di nutrienti e bisogna quindi considerare precocemente le indicazioni all'avvio di una nutrizione enterale.

L'approccio nutrizionale intensivo deve quasi sempre essere instaurato precocemente e tecnicamente può giovare sia dell'uso del sondino naso-gastrico che della gastrostomia. Nel nostro paese spesso il primo approccio prevede l'utilizzo del sondino naso-gastrico anche se i dati che derivano dall'epidemiologia clinica suggeriscono la superiorità della gastrostomia rispetto al sondino naso-gastrico.

Particolare attenzione deve essere posta alla tecnica di confezionamento della gastrostomia.

Nonostante tale approccio intensivo non in tutti i casi i risultati in termini di crescita adeguata sono ottenibili probabilmente perchè non tutti i meccanismi in gioco ci sono ancora completamente chiari.

Abstract

Despite improvements in overall prognosis, in the quality of life and in growth targets, children on peritoneal dialysis are subject to a high risk of growth retardation, especially if the disease begins in the early stages of life. In these patients, spontaneous feeding often does not provide an adequate intake of nutrients and early start of enteral nutrition needs to be considered. An intensive nutritional approach should always be established early and can be technically achieved using either a naso-gastric tube or a gastrostomy. In Italy, the first approach often involves the use of a naso-gastric tube despite epidemiological data suggesting the superiority of gastrostomy when the required outcome is improvement in growth parameters. Particular attention should be paid to the technique of gastrostomy. Despite this intensive approach, not all patients achieve the desired outcome of adequate growth probably because not all the possible mechanisms involved have yet been discovered.

Introduzione

L'importanza della nutrizione nella crescita di un individuo è un concetto che appartiene a tutte le culture. D'altronde la spinta all'alimentazione adeguata è un istinto naturale. La fruizione di una nutrizione adeguata è particolarmente importante nella fase infantile

(entro i primi due anni di vita) perché in questo intervallo di tempo il tasso di crescita è più elevato che in tutti gli altri periodi della vita. Un terzo della crescita staturale complessiva di un organismo avviene nei primi due anni di vita. Quindi anche un modesto rallentamento della crescita che intervenga precocemente ben difficilmente potrà essere compensata adeguatamente nelle età successive [1].

Dalla possibilità di effettuare la dialisi anche su bambini molto piccoli con tecniche rudimentali e outcome che a stento assicuravano la mera sopravvivenza degli anni 90, ci si è posti obiettivi decisamente più ambiziosi e in particolare quello di garantire ai bambini in dialisi una crescita analoga a quella dei loro coetanei sani. Peraltro ancora alla fine degli anni 90 la povertà della prognosi era tale che solo la metà circa dei nefrologi pediatri era indotta a consigliare l'avvio di dialisi cronica in bambini di età inferiore all'anno di vita [2].

Fin dagli anni '70 era stato osservato e definitivamente acquisito che i bambini (soprattutto i più piccoli) con grave insufficienza renale cronica presentavano un deficit di crescita molto significativo con una riduzione dell'apporto di alimenti quando lasciati ad una dieta spontanea [3]. Anche se i meccanismi non sono stati definitivamente chiariti e pur con gli insuccessi osservati in molti bambini – anche dopo la correzione del deficit alimentare – la necessità di assicurare un adeguato apporto nutrizionale è parso da molti anni un aspetto imprescindibile nel contesto dei molteplici approcci terapeutici richiesti alla gestione dell'insufficienza renale cronica terminale in questa fascia d'età.

Altri aspetti di grande rilevanza soprattutto nei primi mesi di vita sono rappresentati dalla difficoltà nell'alimentazione spontanea, dalla presenza di vomito e di numerosi e talora prolungati episodi di infezioni e/o interventi chirurgici.

I bambini (dall'età neonatale a quella pre-adolescenziale) trovano nella dialisi peritoneale (DP) una tecnica elettiva. Peraltro è noto che, mentre da un lato questa metodica garantisce risultati di efficienza dialitica paragonabile alle tecniche extracorporee – vantando di contro un'enorme semplificazione della gestione quotidiana del trattamento sostitutivo – dall'altra il carico di glucosio esogeno che proviene dai liquidi di dialisi e la significativa perdita di albumina con il drenaggio del liquido rappresentano elementi molto sfavorevoli in un'ottica nutrizionale.

La disponibilità di ormone della crescita ricombinante ormai da due decenni ha rappresentato un gradino importante nell'approccio al deficit di crescita, tuttavia i suoi effetti si esplicano più compiutamente dopo i primi anni di vita e specialmente nell'età prepuberale e dell'adolescenza.

Negli ultimi anni sembra inoltre emergere l'importanza di liquidi di dialisi sempre più biocompatibili nel concorrere a correggere il deficit di crescita.

È verosimile che il nostro approccio – che pure è già attualmente sostanzialmente multidisciplinare – non sia ancora adeguato e che nuovi versanti della ricerca di base e clinica e forse approcci psicologici anche in bambini molto piccoli possano aprire ulteriori prospettive.

I dati raccolti mediante il Registro Italiano di Dialisi Pediatrica (coordinato da Enrico Verrina) hanno permesso recentemente la pubblicazione un lavoro che ha analizzato l'outcome di bambini trattati mediante dialisi peritoneale cronica fin dal primo anno di vita. Questo lavoro è stato diretto da Enrico Vidal e ha mostrato come nei primi sei mesi dall'ingresso in dialisi si osservi un trend negativo della crescita. Nei successivi mesi si è osservato un graduale recupero della statura che si avvicina ma non raggiunge la normalità. Questo dato sottolinea ancora una volta la necessità di un precoce e intenso approccio nutrizionale [4].

I dati raccolti dal Registro Internazionale di Dialisi Peritoneale pediatrica hanno recentemente permesso un confronto tra le diverse aree geografiche del pianeta. Tale confronto, seppure partendo da una numerosità relativamente esigua, ha fornito numerosi e interessanti spunti [5] (full text).

L'approccio "intensivo" alla risoluzione delle problematiche alimentari messo in atto nel Nord America e, pur con alcune diversità in Europa, pare sicuramente più efficace di quanto osservato in altre aree del pianeta ma è ancora lontano nel poter garantire davvero a tutta la popolazione di bambini in dialisi un corretto sviluppo staturale-ponderale. Non si può omettere qui un cenno alla problematica dell'obesità che tocca soprattutto i bambini nefropatici del Nord America.

Nonostante gli sforzi compiuti nella ricerca e nella clinica tuttavia al momento non sembrano trovare risposta alcune domande che paiono molto banali ma che hanno un impatto clinico spesso devastante. Perché alcuni bambini accusano un'anoressia molto importante mentre altri – a parità di tutte le altre condizioni – conservano un appetito adeguato? Perché non tutti i bambini comunque rispondono ad un aumentato ed adeguato apporto nutrizionale?

Le considerazioni fin qui esposte ed in primis la constatazione che solo occasionalmente si osserva una crescita adeguata nei bambini con insufficienza renale cronica nutriti solo sulla base della loro richiesta ci portano a parlare del ruolo della nutrizione enterale quale tecnica che artificialmente ci permetta di garantire un adeguato apporto calorico.

Merita un cenno la considerazione di come il ricorso a queste tecniche di nutrizione forzata nel nostro Paese non sia ancora così diffuso e i benefici non così chiaramente dimostrati e convincenti il che giustifica la riflessione dialettica proposta dalla presente controversia.

La controversia si articolerà secondo le seguenti domande:

1. Quali le indicazioni attuali sull'uso del sondino naso-gastrico e della gastrostomia nei bambini in dialisi peritoneale?
2. Mantiene un ruolo l'uso prolungato del sondino naso-gastrico o la gastrostomia rappresenta il *gold-standard*?
3. Quanto si deve essere precoci nell'instaurare la nutrizione enterale?
4. La nutrizione enterale va limitata ai primi due anni di vita o la sua efficacia può essere prolungata nel tempo?
5. A distanza quale tipo di alimentazione per questi bambini? Impareranno poi a mangiare "normalmente"?

Quali le indicazioni attuali sull'uso del sondino naso-gastrico e della gastrostomia nei bambini in dialisi peritoneale?

Alfonso Ferretti

(figura 1)

I bambini nelle varie fasi del loro sviluppo sono particolarmente esposti alle conseguenze della malnutrizione; infatti un deficit di crescita, acquisito nella prima infanzia, molto difficilmente potrà essere recuperato in maniera completa nelle età successive. La resistenza dell'organismo di fronte ad una insufficiente alimentazione è di breve durata non solo per i neonati prematuri, che non sono in grado di accumulare adeguate "scorte energetiche", ma anche per i neonati a termine, i lattanti ed

i bambini più grandi.

L'insufficienza renale cronica (IRC) ha di per sé effetti negativi sulla crescita del bambino. Negli ultimi anni, inoltre, si è registrato un costante aumento del numero di neonati (pretermine e/o a termine), con complesse nefro-uro malformazioni, che manifestavano già alla nascita una grave IRC con indicazione alla dialisi e quindi al trapianto renale. Il trapianto renale infatti rappresenta la migliore terapia per l'IRC in età pediatrica e può essere realizzato se il bambino raggiunge un peso corporeo di almeno 10 Kg. Tuttavia in particolari condizioni cliniche il trapianto può essere prospettato anche in bambini di peso inferiore e in questi è ancor più necessario assicurare uno stato nutrizionale adeguato.

Per tali motivi ed in queste circostanze bisogna ricorrere ad una correzione dietetica e/o alla nutrizione artificiale (NA), temporanea o permanente, per fornire adeguatamente tutti quei nutrienti necessari a correggere e/o prevenire uno stato di malnutrizione. Le ultime linee guida nutrizionali pediatriche per i bambini affetti da malattie renali (KDOQI 2008) consigliano infatti l'istituzione precoce della nutrizione enterale [6]. Per la verità già nel 2002 la Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE) aveva indicato il ricorso alla NA (tabella 1) in presenza di malnutrizione o del rischio di malnutrizione, e di ipercatabolismo [7].

La NA si può attuare o per via parenterale, utilizzando nutrienti in soluzioni iniettabili attraverso un catetere venoso, oppure per via enterale, somministrando gli alimenti attraverso un sondino naso gastrico (SNG) e/o una gastrostomia (GS). La via enterale è la modalità preferita perché più fisiologica e consente di mantenere l'integrità anatomico-funzionale della mucosa intestinale; presenta inoltre un minor rischio di complicanze, è di realizzazione più semplice e rapida e, nel caso di impiego del SNG, più veloce da istituire.

Grazie all'evoluzione tecnologica e alla disponibilità di materiali sempre più biocompatibili è oggi possibile disporre di speciali sonde che sono ben tollerate. Il SNG pertanto viene largamente utilizzato, rappresenta spesso la prima scelta e, una volta controllato il corretto posizionamento gastrico, può rimanere in sede per prolungati periodi di tempo, anche di 3 - 6 mesi.

Quando la nutrizione enterale (NE) deve essere attuata per un periodo più lungo o quando vi sono particolari condizioni cliniche (tabella 2) allora si preferisce ricorrere alla gastrostomia [8].

In letteratura sono riportati numerosi casi di indicazione alla NE con gastrostomia percutanea endoscopica (PEG) in bambini in trattamento dialitico peritoneale allo scopo di migliorarne lo stato nutrizionale [9], [10], [11] (full text), [12], [13].



Figura 1.
Alfonso Ferretti.

Enrico Vidal (figura 2)

Nei lattanti con malattia renale terminale, l'assunzione spontanea di nutrienti ed anche di farmaci è spesso inadeguata, per questo anche le raccomandazioni cliniche più recenti sottolineano la necessità di ricorrere ad un'alimentazione enterale al fine di ottenere un'adeguata crescita lineare [14]. Molteplici sono, infatti, i fattori che contribuiscono a determinare il ritardo di crescita nei bambini affetti da insufficienza renale cronica, tra i quali severa anoressia, vomito, reflusso gastro-esofageo, acidosi metabolica, nefropatie sodio disperdenti, alterata motilità gastro-intestinale, stato di deprivazione psico-sociale. In questo contesto, è tuttavia necessario evidenziare come il miglioramento della crescita staturale nei bambini in DP, a seguito dell'inizio di un programma di nutrizione enterale, non deve essere dato per scontato. Recentemente, Sienna e coll. hanno descritto i pattern di crescita in un gruppo di bambini affetti da insufficienza renale cronica dopo un periodo prolungato di nutrizione enterale ed hanno dimostrato un aumento rilevante del peso e del BMI, in assenza però di un concomitante e soddisfacente incremento della statura [15]. Inoltre, circa il 50% dei bambini che avevano ricevuto un'alimentazione con SNG o GS risultavano in sovrappeso o obesi dopo il trapianto. Uno studio randomizzato e controllato ha di-

Tabella 1. Indicazioni alla nutrizione artificiale (Linee guida SINPE - 2002).

1. Malnutrizione severa o moderata (calo ponderale >10% negli ultimi 6 mesi) con apporto alimentare previsto o stimato come insufficiente per un periodo > 5 giorni
2. Stato nutrizionale normale ma:
 - evidente rischio nutrizionale
 - stima o previsione di insufficiente nutrizione orale per almeno 10 giorni
 - ipercatabolismo grave
 - ipercatabolismo moderato ma con previsione di insufficiente nutrizione orale per più di 7 giorni
 - alterazioni dell'assorbimento, del transito intestinale o della digestione del cibo nelle sue varie fasi, gravi e non reversibili entro 10 giorni.

Tabella 2. Indicazioni al SNG ed alla PEG.

SNG	PEG
<ul style="list-style-type: none"> • Prima scelta in caso di alimentazione enterale • Alimentazione per periodi anche di 3-6 mesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentazione per periodi superiori a 2 mesi • Pazienti affetti da: patologie neurologiche, malformazioni oro-faringee e laringotracheali, malattie metaboliche, IRC, miopatie, traumi, ustioni, reflusso G-E, tumori, dismotilità esofagea • Pazienti con richieste nutrizionali specifiche (gravi intolleranze alimentari, fibrosi cistica, s. da intestino corto, diarrea protratta, atresia delle vie biliari) • Pazienti con malattie infiammatorie intestinali croniche (M. di Crohn), glicogenosi, iperinsulinismo, iperammonemie



Figura 2.
Enrico Vidal.

mostrato, in maniera preliminare, un'apparente buona risposta sulla crescita lineare all'utilizzo precoce di rGH anche nei lattanti con IRC [16] (full text). Gli autori non hanno riportato significativi effetti collaterali, nonostante il rischio di insulinoresistenza ed intolleranza al glucosio che deriva dall'utilizzo del GH in bambini già sottoposti a nutrizione con elevato carico calorico e DP con soluzioni a base di glucosio. Nei bambini con malattia renale cronica, il miglioramento della crescita ed in generale della condizione di nutrizione rappresentano le principali indicazioni all'avvio di una nutrizione enterale. Tuttavia, in una parte di bambini in cui la crescita rimane deficitaria, nonostante una buona nutrizione ed un adeguato controllo delle alterazioni cliniche e metaboliche, devono essere considerati anche altri trattamenti.

Mantiene un ruolo l'uso prolungato del sondino naso-gastrico o la gastrostomia rappresenta il gold-standard?

Alfonso Ferretti

Il SNG viene inserito attraverso il naso e giunge fino allo stomaco, la lunghezza del sondino deve essere pari alla distanza tra il naso e l'ombelico. Prima di iniziare la nutrizione è buona regola accertarsi del corretto posizionamento misurando con la cartina al tornasole il pH del liquido aspirato (che deve essere inferiore a 3), auscultando col fonendoscopio in regione epigastrica l'aria insufflata nel sondino stesso, eseguendo un controllo radiologico. Il sondino è di diverso materiale, se è in PVC va sostituito ogni 24 ore, se invece è di materiale più biocompatibile, come il silicone o il poliuretano, si può mantenere in sede per periodi di tempo più prolungati (3-6 mesi). La relativa morbidezza lo rende anche meglio tollerato rispetto al PVC ed è a minor rischio di complicanze locali, quali decubiti all'ala del naso o ulcere. Inoltre grazie all'evoluzione tecnologica e dei materiali è oggi possibile disporre di sonde molto sottili e quindi più tollerate.

La nutrizione con SNG rappresenta la prima scelta in ogni paziente, è gestibile in qualunque struttura anche di I livello e può essere avviata immediatamente. Di contro però vanno considerati: la possibilità di dislocamento del sondino e quindi il rischio di rigurgito, di tracheoaspirazione dei nutrienti e di polmonite "ab ingestis", la possibile rimozione accidentale e/o volontaria da parte del bambino, la possibilità di ostruzione (che è favorita da un lume della sonda particolarmente piccolo), l'irritazione locale, la necessità di "fissaggio" alla cute, che lo rende visibile con conseguente alterazione dell'aspetto estetico del bambino.

La gastrostomia percutanea endoscopica (PEG) rappresenta un accesso diretto al lume gastrico che si attua mediante la creazione di un tragitto fistoloso tra la parete anteriore dell'antro gastrico e la parete addominale [17]. La PEG fu proposta già nel 1980 da Gauderer e Ponsky proprio per l'età pediatrica (18 [18]) e da allora è diventata universalmente la tecnica di scelta per il confezionamento di una gastrostomia laddove non sussistano controindicazioni assolute o relative alla sua esecuzione.

Le sonde gastrostomiche comunemente utilizzate sono costituite da materiale biocompatibile (silicone) e sono disponibili in diverse misure, da 12 fino a 20 Fr. [8].

Si ricorre alla PEG quando si prevede che la NE debba continuare per un lungo periodo e costituisce la tecnica di scelta per poterla poi proseguire al domicilio del paziente. Risulta vantaggiosa perché evita ogni possibile irritazione del naso, delle cavità paranasali e dell'orecchio, non interferisce con il meccanismo della tosse e del

respiro, evita la percezione del “corpo estraneo” durante i movimenti del capo e del collo, è più tollerata dai pazienti anche perché non è facilmente visibile. Non è utilizzabile in caso di serrata stenosi esofagea, di ascite imponente e di gastroparesi. Per quanto riguarda la coesistenza di PEG e DP, bisogna dire che inizialmente questa rappresentava una controindicazione assoluta alla gastrostomia, ma nel tempo tale posizione è stata riconsiderata e sono ormai diverse le segnalazioni presenti in letteratura di portatori di PEG che praticano anche DP. Quando è indicata, è necessario che l'applicazione della gastrostomia avvenga prima dell'inizio della dialisi ed in questo modo rappresenta una metodica sicura [19]. E' stato anche dimostrato come la DP sia stata riproposta con successo in pazienti ai quali precedentemente era stata realizzata una gastrostomia [11] (full text). Tuttavia è da tenere presente che il rischio di peritonite fungina aumenta se il posizionamento della PEG avviene dopo l'inizio della dialisi ed anzi spesso ne causa il fallimento. Per questo motivo è raccomandato di trattare con profilassi antibiotica ed antimicotica i pazienti in trattamento dialitico peritoneale portatori anche di PEG [19]. Nella tabella 3 sono riportati schematicamente i vantaggi, gli svantaggi e le complicanze per entrambe le modalità di NE.

Enrico Vidal

Come già riportato nell'introduzione, nel 2011, il Registro Internazionale di Dialisi Pediatrica (International Pediatric Peritoneal Dialysis Network) ha condotto un lavoro retrospettivo di analisi delle variazioni dei parametri auxologici (lunghezza) e nutrizionali (BMI) in un campione di 153 bambini provenienti da 18 nazioni, che avevano iniziato la DP entro i 24 mesi di vita [5] (full text). La nutrizione era stata somministrata "a richiesta" per os in circa 1/3 dei pazienti, mentre i restanti 2/3 dei bambini avevano ricevuto nutrizione enterale mediante SNG o GS. Lo studio ha dimostrato che la nutrizione enterale, somministrata mediante SNG o GS, è ugualmente efficace nel migliorare lo stato nutrizionale nei lattanti in DP, tuttavia la crescita staturale era preservata o con trend in miglioramento solamente nei bambini che utilizzavano la GS. Inoltre, in un campione di bambini inizialmente nutriti mediante SNG, si era osservato un netto recupero della crescita staturale al passaggio ad un'alimentazione enterale mediante GS. Una possibile spiegazione di questo fenomeno è rappresentata dalla più alta frequenza d'episodi di vomito riportata nei bambini nutriti con SNG rispetto a quelli con GS, come conseguenza del fatto che il sondino agisce da stent e mantiene pervio lo sfintere esofageo inferiore. I dati che derivano dall'epidemiologia clinica suggeriscono quindi la superiorità della GS rispetto al SNG, se consideriamo come misura di outcome il miglioramento dei parametri di crescita. Confortati da

Tabella 3. SNG e PEG: vantaggi, svantaggi e complicanze.

Modalità	Vantaggi	Svantaggi	Complicanze
SNG	<ul style="list-style-type: none"> • poco costoso • facile posizionamento • utile per nutrizione e/o eventuale decompressione • utilizzabile per bolo o infusione continua 	<ul style="list-style-type: none"> • facile dislocamento e possibilità di rigurgito • rimozione accidentale • facile ostruzione • possibile flogosi di nasofaringe e seni paranasali • periodica sostituzione • inadatta per nutrizione a lungo termine 	<ul style="list-style-type: none"> • sinusite • otite • mucosite • esofagite
PEG	<ul style="list-style-type: none"> • accesso diretto allo stomaco • utile per nutrizione e/o eventuale decompressione • utilizzabile per bolo o infusione continua • indicata per nutrizione a lungo termine • semplice gestione domiciliare 	non indicata in caso di: <ul style="list-style-type: none"> • ascite imponente • serrata stenosi esofagea • gastroparesi 	<ul style="list-style-type: none"> • macerazione peritubulare • infezione peristomale • fistola gastro-colo-cutanea • fascite necrotizzante

questi dati, le realtà nefrologiche pediatriche anglosassoni e scandinave utilizzano ormai routinariamente la nutrizione enterale mediante GS nel lattante che inizia DP cronica, facendo coincidere o addirittura precedere il confezionamento della GS al posizionamento del catetere di DP [20]. Nella nostra realtà, fattori culturali ed anche l'empatia che si crea tra il pediatra e la famiglia di un bambino affetto da malattia cronica, spesso inducono ad ignorare le evidenze che derivano dalla letteratura ed a perseguire comunque un'alimentazione orale integrata in calorie. L'utilizzo della GS ab inizio è molto limitato e più spesso i lattanti, dopo l'inizio della DP, sono nutriti per periodi prolungati mediante SNG. Vi è reticenza ad introdurre la GS in un secondo momento, vale a dire con il catetere peritoneale già in sede da qualche tempo, considerato l'aumentato rischio infettivo che ne deriva. Nel 2006, la Società Tedesca di Nefrologia Pediatria ha condotto uno studio retrospettivo di coorte per valutare gli outcome clinici in 27 bambini sottoposti a confezionamento di GS per via endoscopica (PEG) o con tecnica open (OG) dopo l'avvio della DP [11] (full text). L'OG è stata utilizzata solo in 2 casi, mentre la PEG è risultata la metodica d'elezione per la sua praticità di inserzione derivante dall'ampia esperienza acquisita soprattutto in bambini non dializzati. Tuttavia, circa la metà dei casi del campione studiato ha sviluppato precocemente complicanze maggiori dopo l'inserzione della PEG, tra le quali peritoniti fungine (26%) e malfunzionamento del catetere di dialisi con necessità di riposizionamento. In questa casistica, l'esiguo numero di bambini sottoposti a OG non consente ovviamente un confronto tra le 2 tecniche. Nel 2002, Ledermann e coll. hanno pubblicato la casistica del Great Ormond Street Hospital for Children (GOSH) di Londra, consentendo di confrontare il tasso di complicanze tra 4 bambini con OG e 4 bambini con PEG confezionate dopo l'inserzione del catetere di DP [12]: la conclusione che si può trarre è che il posizionamento di una PEG in bambini già in DP è controindicata, mentre, in casi selezionati, l'OG può rappresentare un'alternativa efficace e sicura.

Quanto si deve essere precoci nell'instaurare la nutrizione enterale?

Alfonso Ferretti

Non c'è dubbio che una corretta alimentazione nei bambini con malattia renale cronica è fondamentale per il loro sviluppo fisico e mentale [21] (full text). Pertanto è fondamentale l'indicazione delle linee guida KDOQI 2008, che consigliano di ricorrere il più presto possibile all'alimentazione enterale per i bambini affetti da malattie renali [6]. Ciò è particolarmente valido per i bambini al di sotto dei 2 anni di età, perché è proprio in tale epoca della vita che la crescita umana è quasi esclusivamente dipendente dalla nutrizione.

In un recente lavoro Rees et al. hanno analizzato i dati dell' International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) Registry, istituito nel 2007, e che raccoglie i dati di 69 Centri di Nefrologia Pediatrica in 25 paesi in tutto il mondo, con lo scopo di valutare la correlazione tra l'alimentazione (spontanea ed alimentazione forzata), gli aspetti tipici del trattamento dialitico e la crescita nei bambini che avevano iniziato la DP entro i primi 2 anni di vita. Gli autori, pur ammettendo che per molti anni il ruolo dell'alimentazione enterale e le sue modalità di miglioramento della crescita era stato un argomento molto controverso, avevano osservato che la NE con SNG o GS veniva considerata una misura fondamentale per ottimizzare la crescita nei bambini più

piccoli in DP. Veniva inoltre segnalato l'ulteriore vantaggio rappresentato dalla possibilità di fornire attraverso la stessa via anche tutti quegli integratori (come farmaci, NaCl e liquidi) che sono comunemente somministrati sia ai neonati poliurici che ai neonati anurici ma che hanno alte perdite correlate ad una elevata ultrafiltrazione, la cui mancanza contribuisce alla limitazione della crescita. Gli autori inoltre osservavano che l'analisi dei dati dimostrava chiaramente l'efficacia dell'alimentazione enterale nel migliorare lo stato nutrizionale dei neonati con malattia renale cronica avanzata e in fase terminale, pur considerando l'eterogeneità dei dati stessi, la variabilità delle abitudini alimentari nelle varie regioni del mondo ed il basso tasso complessivo di utilizzo della gastrostomia [5] (full text).

Pertanto è consigliabile l'instaurazione di un corretto regime nutrizionale ricorrendo alla NE, eventualmente con gastrostomia, il più precocemente possibile. Bisogna poi valutare caso per caso sia l'applicabilità delle varie tecniche di alimentazione artificiale, sia la compliance personale e familiare del paziente, sia la risposta individuale a tali stimolazioni nutritive. È esperienza comune infatti che i bambini in dialisi, specialmente i più piccoli, presentano una varietà e diversità metabolica tale che li rende particolarmente "soggettivi" nelle riposte alle terapie ed ai programmi nutrizionali attuati.

Possiamo concludere col dire che bisogna offrire a tutti i bambini in dialisi peritoneale la possibilità di superare, controllare o almeno mitigare l'handicap della scarsa crescita ricorrendo ad una nutrizione la più "forzata" possibile. Questo anche nell'ottica di affrontare alla radice i problemi psicologici che derivano dalla consapevolezza del ritardo di crescita rispetto ai coetanei. In alcuni adolescenti, che hanno ricevuto un trapianto renale ben funzionante e quindi hanno superato positivamente l'IRC, permane comunque uno stato di disagio e di insoddisfazione se non c'è stato anche il recupero della crescita corporea.

Enrico Vidal

Nel 1974, in un articolo illuminante, Betts e Magrath hanno descritto il pattern nutrizionale e di crescita di un campione di 33 bambini affetti da vari gradi di insufficienza renale [3]. Le frasi riportate nell'abstract del lavoro descrivono i principi di gestione nutrizionale dei bambini con danno renale cronico. Tra questi, vi è il concetto che, in caso di insufficienza renale cronica, la riduzione della velocità di crescita inizia ad instaurarsi quando la clearance della creatinina diviene inferiore a 25 ml/min/1,73 mq e che la fase in cui il deficit di crescita si rende più manifesto è quella della prima infanzia. Sotto l'anno di vita, infatti, la velocità staturale è più rapida rispetto a qualsiasi altra età ed è strettamente dipendente dalla quota calorica assunta con l'alimentazione. Tuttavia, nei bambini con malattia renale cronica, è evidente una riduzione dell'introito energetico, proteico e di micronutrienti rispetto ai coetanei con normale funzione renale. L'inizio di un programma nutrizionale quanto più precoce possibile rappresenta quindi un cardine consolidato nella gestione terapeutica di un bambino affetto da insufficienza renale, al fine di correggere il deficit di crescita e prevenire la malnutrizione [22]. Non ci possono essere molte controversie in merito a questo concetto, mentre certamente più dibattuto è l'aspetto di come applicare il programma nutrizionale, mantenendo l'alimentazione orale, con l'utilizzo di cibi fortificati ed integrati in calorie, oppure privilegiando da subito la nutrizione enterale. Se da un lato la posizione nei Paesi del Nord Europa e negli Stati Uniti è univocamente a favore di un precoce enteral feeding spesso già prima dell'avvio della DP, dall'altro nella nostra realtà ricorriamo alla nutrizione enterale più tardivamente, solo dopo

una fase di verifica dell'effettiva impossibilità a raggiungere, attraverso la via orale, un adeguato apporto calorico, di micro e macronutrienti [4].

La nutrizione enterale va limitata ai primi due anni di vita o la sua efficacia può essere prolungata nel tempo?

Alfonso Ferretti

Come abbiamo visto il ricorso alla NE con SNG e gastrostomia è indicato non solo per i bambini più piccoli e di età inferiore ai due anni, ma anche per i più grandi ed in definitiva in tutti quei casi in cui la naturale alimentazione orale non è in grado di assicurare una adeguata crescita [10].

Bisogna poi considerare anche la diversa tipologia dei pazienti: i neonati ed i bambini al di sotto dei due anni, per i quali il trattamento dialitico è particolarmente impegnativo e difficile, sono candidati a ricevere un trapianto renale ma usualmente questo viene effettuato quando si raggiunga un peso corporeo di almeno 10 Kg. Pertanto l'alimentazione avrà come primo obiettivo il raggiungimento di tale peso corporeo e quindi la NE dovrebbe essere proseguita fino a quel momento, ed eventualmente continuata anche dopo il trapianto, almeno fino alla ripresa di una crescita adeguata.

In letteratura non c'è una indicazione precisa circa la durata del trattamento nutrizionale con SNG o PEG, ma nei casi in cui è stata utilizzata i periodi di trattamento sono stati lunghi, anche di 30 mesi [10].

Nei bambini più grandi si può immaginare come obiettivo il raggiungimento di almeno il 50° percentile del peso corporeo e/o dell'altezza o fino a quando non si riesca a favorire e/o a riprendere una alimentazione naturale soddisfacente.

Enrico Vidal

In linea teorica, i benefici della nutrizione enterale dovrebbero essere limitati ai primi due anni di vita, quando la crescita del bambino è strettamente dipendente dall'apporto calorico. Nell'età successiva, adolescenziale e puberale, la crescita staturale è maggiormente influenzata dall'azione d'ormoni anabolici (GH ed ormoni tiroidei) e quindi dagli steroidi sessuali. Queste premesse sono valide nel bambino sano, mentre diversa è la realtà del paziente uremico che mantiene sempre il rischio di malnutrizione proteico-energetica [23]. Nel bambino in insufficienza renale cronica, l'ipoalbuminemia rappresenta il principale indicatore di cachessia ed è correlato alla mortalità: ogni riduzione di albumina sierica di 1 g/dl al di sotto del valore di normalità, si associa ad un aumento di circa il 50% del rischio di mortalità [24] (full text). Per converso, un valore elevato di albumina (>4 g/dL) negli adolescenti in emodialisi è stato associato ad una riduzione di quasi il 60% della mortalità e ad una minore frequenza di ospedalizzazione [25] (full text). Recentemente, il gruppo del GOSH di Londra ha specificamente valutato l'andamento dei parametri auxologici (altezza) e nutrizionali (BMI ed albuminemia) in 18 bambini che avevano iniziato una nutrizione enterale dopo i 2 anni di vita [3]. L'età media del campione di bambini era di 7 anni, nove pazienti erano già in dialisi prima dell'inizio della nutrizione enterale, mentre in quattro bambini la DP era stata prescritta dopo un anno di nutrizione enterale. L'andamento del valore medio dell'altezza ha dimostrato un aumento dello standard deviation score (SDS) dal valore basale di -2,61 a valori di -2,38 e -2,20

SDS dopo 12 e 24 mesi di nutrizione enterale. Analogamente, il valore medio di BMI è passato da -0,79 SDS all'inizio della nutrizione enterale a valori progressivamente maggiori (+0,71 e +1,13 SDS a 12 e 24 mesi rispettivamente). Anche l'albumina ha mostrato un trend in aumento, seppure statisticamente non significativo, passando da un valore medio iniziale di 34,8 g/L al valore di 39,3 g/L dopo due anni di nutrizione intensiva. Considerato il deterioramento nutrizionale che avviene con la progressione della malattia renale cronica, l'intervento nutrizionale precoce appare importante a tutte le età, avendo un impatto rilevante non solo sulla crescita lineare ma anche sugli indicatori di sopravvivenza a lungo termine.

A distanza quale tipo di alimentazione per questi bambini? Impareranno poi a mangiare “normalmente”? (pro/contro)

Alfonso Ferretti

Non c'è dubbio che nel tempo prima o poi bisogna passare all'alimentazione orale e quindi, svezzare il bambino dalla NE, ma non è prevedibile in quanto tempo si riesca a realizzare tutto ciò; sicuramente più lungo è stato il periodo trascorso in NE più tempo ci vorrà per allontanarsene.

Il rischio che si corre è che i bambini, specialmente quelli più piccoli, possano “abituarsi” all'alimentazione per sonda, perché più comoda e meno faticosa, e quindi rifiutare quella naturale. Anche questa fase di passaggio è estremamente soggettiva e delicata, e può essere condizionata da diversi fattori quali ad esempio: l'età del bambino, la capacità dei genitori ad accompagnare il proprio figlio gradualmente e costantemente lungo questo percorso riabilitativo, il superamento totale o parziale delle problematiche che avevano richiesto la NA, la personalità e la maturità del bambino stesso, la presenza di stimoli ambientali favorevoli al passaggio alla normale alimentazione.

I genere i bambini più grandicelli, con i quali si può instaurare un rapporto empatico e collaborativo diverso, possono presentare minori problemi a riprendere l'alimentazione orale, ma comunque in questa fase può essere utile ed indicato anche il ricorso all'aiuto di uno psicologo.

Queste difficoltà vanno tenute ben presenti fin dall'inizio del programma nutrizionale e va sempre considerato lo scopo prioritario che è quello di raggiungere una adeguata nutrizione e quindi una crescita quanto più vicina possibile al target familiare.

Dall'esperienza fatta si può dire in fine che in genere comunque, anche se in tempi più o meno lunghi, si ritorna ad un tipo di alimentazione normale.

Enrico Vidal

Un'alimentazione enterale di lunga durata nel corso dei primi 2 anni di vita aumenta in modo significativo il rischio di un alterato sviluppo dei normali pattern masticatori e di deglutizione [26]. Qualche anno fa, in uno studio retrospettivo e multicentrico, è stata valutata l'incidenza dei disturbi alimentari nei bambini con severa insufficienza renale cronica che avevano ricevuto un'alimentazione mediante SNG entro i 2 anni di vita e per almeno 9 mesi consecutivi [27]. In nove dei 12 pazienti inclusi nello studio, è stata riportata la presenza di rilevanti e persistenti alterazioni della masticazione, deglutizione o rifiuto del cibo. In 2 bambini, l'ostacolo alla deglutizione del cibo era

causa di "attacchi di panico" ricorrenti. Questi problemi sono persistiti per più di un anno in 5 casi e per almeno 6 mesi in 4 bambini. Al fine di consentire un'agevole transizione alla nutrizione per via orale, il bambino nutrito con SNG o GS dovrebbe essere sensibilizzato, affinché possa sviluppare con sicurezza le abilità motorie nella masticazione e nelle sequenze coordinate di deglutizione e respiro. Un programma di stimolazione, training e monitoraggio della via orale dovrebbe essere pertanto incluso nella gestione complessiva di un lattante che riceve una nutrizione enterale a lungo termine (32 [28]). Molteplici sono le strategie che possono essere utilizzate per il divezzamento dal SNG o dall'uso della GS, ma tutte richiedono un management specialistico e multidisciplinare. Sono stati proposti un programma di graduale provocazione della fame [29], l'utilizzo di nutrizione enterale solo overnight [27], sistemi di controllo dell'alimentazione attraverso rinforzi positivi [30] oppure, più recentemente, la provocazione olfattiva con forti stimolanti dell'appetito (olio essenziale di pepe nero) [31] (full text). Nel caso specifico dei bambini con insufficienza renale in terapia sostitutiva, il principale rinforzo alla ripresa dell'alimentazione per os sembra essere rappresentato dalla cessazione della malattia cronica. Nel 1998, Douglas e coll. hanno valutato l'effetto del trapianto di rene sul futuro comportamento alimentare in bambini di età minore ai 6 anni [32]. Sono stati inclusi nello studio 14 bambini trapiantati, di età media di circa 5 anni, già nutriti per via enterale a partire da un'età media di 8 mesi e per un tempo medio di 25 mesi. Durante tutto il periodo di nutrizione enterale, la via orale era stata stimolata saltuariamente in 9 bambini (65%) e raramente in 5 casi (35%). A distanza di circa 1 anno dal trapianto, 11 bambini riuscivano ad assumere per os una quantità calorica adeguata, mentre la nutrizione con SNG era ancora necessaria in 3 casi, soprattutto per consentire un'adeguata idratazione. Questi risultati suggeriscono che, nonostante un prolungato periodo di dipendenza da una nutrizione enterale pressoché esclusiva e con scarsa stimolazione della via orale, dopo il trapianto ed alla risoluzione della malattia cronica, la maggior parte dei bambini è in grado di riprendere un intake orale adeguato.

Conclusioni

I bambini affetti da insufficienza renale cronica e in dialisi peritoneale sono particolarmente esposti alle conseguenze della malnutrizione e un deficit di crescita, acquisito nella prima infanzia, molto difficilmente può essere recuperato in maniera anche solo soddisfacente nelle età successive.

Spesso la malnutrizione proteico-energetica non solo si manifesta col ritardo di crescita ma può ostacolare l'inserimento in un programma di trapianto renale che rappresenta l'obiettivo terapeutico principale per i bambini in insufficienza renale cronica terminale.

Nel complesso meccanismo del ritardo di crescita svolgono un ruolo diversi attori: severa anoressia, vomito, reflusso gastro-esofageo, acidosi metabolica, nefropatie sodio dispendenti, alterata motilità gastro-intestinale, stato di deprivazione psico-sociale. Altri numerosi meccanismi rimangono indeterminati e numerose domande rimangono senza risposta.

Nei bambini con malattia renale cronica, il miglioramento della crescita ed in generale della condizione di nutrizione rappresentano le principali indicazioni all'avvio di una nutrizione enterale come suggerito dalle linee guida nutrizionali pediatriche per i bambini affetti da malattie renali (KDOQI).

L'approccio nutrizionale intensivo deve quasi sempre essere instaurato precocemente e tecnicamente può giovare sia dell'uso del sondino naso-gastrico che della gastrostomia. Nel

nostro paese spesso il primo approccio prevede l'utilizzo del sondino naso-gastrico anche se i dati che derivano dall'epidemiologia clinica suggeriscono la superiorità della gastrostomia considerando come misura di *outcome* il miglioramento dei parametri di crescita.

La relativa diversa modalità di approccio al problema è legata al fatto che alcuni studi dimostrano come la nutrizione enterale, somministrata mediante sondino naso-gastrico o gastrostomia, sia ugualmente efficace nel migliorare lo stato nutrizionale nei lattanti in DP, tuttavia la crescita staturale era preservata o con trend in miglioramento solamente nei bambini che utilizzavano la gastrostomia.

Nelle realtà nefrologiche pediatriche anglosassoni e scandinave l'uso della nutrizione enterale mediante gastrostomia nel lattante che inizia la dialisi peritoneale cronica è da tempo routinario. In tale contesto i nefrologi pediatri fanno coincidere o addirittura precedere il confezionamento della gastrostomia al posizionamento del catetere di dialisi peritoneale.

Nella realtà italiana tale approccio non è lo standard. Le consuetudini mediche ma soprattutto un approccio culturale del paziente e della famiglia spesso inducono ad ignorare le evidenze che derivano dalla letteratura ed a perseguire comunque un'alimentazione orale integrata in calorie. L'utilizzo della gastrostomia è molto limitato e più spesso i bambini sono nutriti per periodi prolungati mediante SNG.

Peraltro il confezionamento di una gastrostomia a dialisi peritoneale avviata pare prudenzialmente consigliabile solo se effettuata mediante una tecnica chirurgica open e non percutanea gastroscopica in modo da evitare rischi infettivi di cui il principale è rappresentato dalla peritonite fungina.

È noto come la crescita staturale-ponderale riconosca nell'apporto calorico il driver pressoché unico nei primi due anni di vita mentre nelle età successive un ruolo non secondario è giocato dalla stimolazione ormonale.

Tuttavia l'intervento nutrizionale precoce appare importante a tutte le età, avendo un impatto rilevante non solo sulla crescita lineare ma anche sugli indicatori di sopravvivenza a lungo termine di cui nella letteratura il principale è rappresentato dall'albumina.

Infine è molto importante considerare che il periodo di ritorno all'alimentazione spontanea – atteso dopo il trapianto renale – prevede la messa in campo di molte tecniche ma richiedono un *management* specialistico e multidisciplinare.

Bibliografia

[1] Brook CGD Normal growth. In: Brook CGD (ed) Clinical paediatric endocrinology. Blackwell, Oxford, 1981; pp 63–73

[2] Geary DF Attitudes of pediatric nephrologists to management of end-stage renal disease in infants. The Journal of pediatrics 1998 Jul;133(1):154-6

[3] Betts PR, Magrath G Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. British medical journal 1974 Apr 27;2(5912):189-93

[4] Vidal E, Edefonti A, Murer L et al. Peritoneal dialysis in infants: the experience of the Italian Registry of Paediatric Chronic Dialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012 Jan;27(1):388-95

[5] Rees L, Azocar M, Borzych D et al. Growth in very young children undergoing chronic peritoneal dialysis. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2011 Dec;22(12):2303-12 (full text)

[6] KDOQI Work Group KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2009 Mar;53(3 Suppl 2):S11-104

[7] Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera. Riv Ital Nutriz Parent Enter 2002; 20: S1-5

[8] La Riccia A, Marrello S. La gastrostomia, tecniche di confezionamento e presidi in commercio in "La gestione delle gastrostomie in età pediatrica" - Area Qualità Srl – 2009 www.areaqualita.com

- [9] Lindley RM, Williams AR, Fraser N et al. Synchronous laparoscopic-assisted percutaneous endoscopic gastrostomy and peritoneal dialysis catheter placement is a valid alternative to open surgery. *Journal of pediatric urology* 2012 Oct;8(5):527-30
- [10] Adamczyk P, Banaszak B, Szczepańska M et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy as a method of nutrition support in children with chronic kidney disease. *Nutrition in clinical practice* : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2012 Feb;27(1):69-75
- [11] von Schnakenburg C, Feneberg R, Plank C et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in children on peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international* : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2006 Jan-Feb;26(1):69-77 (full text)
- [12] Ledermann SE, Spitz L, Moloney J et al. Gastrostomy feeding in infants and children on peritoneal dialysis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2002 Apr;17(4):246-50
- [13] M.P. Zito, S. Maldone, I. Capelli, F. Centofanti, C. Raimondi. Impiego della dialisi peritoneale nell'encefalopatia mitocondriale neurogastrointestinale (MNGIE): un caso clinico. *Giornale di tecniche nefrologiche e dialitiche* 2011: XXIII n. 2.
- [14] Zurowska AM, Fischbach M, Watson AR et al. Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5). *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2012 Oct 9;
- [15] Sienna JL, Saqan R, Teh JC et al. Body size in children with chronic kidney disease after gastrostomy tube feeding. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2010 Oct;25(10):2115-21
- [16] Santos F, Moreno ML, Neto A et al. Improvement in growth after 1 year of growth hormone therapy in well-nourished infants with growth retardation secondary to chronic renal failure: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2010 Jul;5(7):1190-7 (full text)
- [17] Vanek VW Ins and outs of enteral access: part 2--long term access--esophagostomy and gastrostomy. *Nutrition in clinical practice* : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2003 Feb;18(1):50-74
- [18] Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ Jr et al. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *Journal of pediatric surgery* 1980 Dec;15(6):872-5
- [19] Fein PA, Madane SJ, Jorden A et al. Outcome of percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients on peritoneal dialysis. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 2001;17:148-52
- [20] Rees L, Brandt ML Tube feeding in children with chronic kidney disease: technical and practical issues. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2010 Apr;25(4):699-704
- [21] Mekahli D, Shaw V, Ledermann SE et al. Long-term outcome of infants with severe chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2010 Jan;5(1):10-7 (full text)
- [22] Rees L, Jones H Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2013 Apr;28(4):527-36
- [23] Paglialonga F, Edefonti A Nutrition assessment and management in children on peritoneal dialysis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2009 Apr;24(4):721-30
- [24] Wong CS, Hingorani S, Gillen DL et al. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney international* 2002 Feb;61(2):630-7 (full text)
- [25] Amaral S, Hwang W, Fivush B et al. Serum albumin level and risk for mortality and hospitalization in adolescents on hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2008 May;3(3):759-67 (full text)
- [26] Kamen RS Impaired development of oral-motor functions required for normal oral feeding as a consequence of tube feeding during infancy. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 1990;6:276-8
- [27] Dello Strologo L, Principato F, Sinibaldi D et al. Feeding dysfunction in infants with severe chronic renal failure after long-term nasogastric tube feeding. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 1997 Feb;11(1):84-6
- [28] Schauster H, Dwyer J Transition from tube feedings to feedings by mouth in children: preventing eating dysfunction. *Journal of the American Dietetic Association* 1996 Mar;96(3):277-81
- [29] Kindermann A, Kneepkens CM, Stok A et al. Discontinuation of tube feeding in young children by hunger provocation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2008 Jul;47(1):87-91
- [30] Gutentag S, Hammer D Shaping oral feeding in a gastrostomy tube-dependent child in natural settings. *Behavior modification* 2000 Jul;24(3):395-410
- [31] Munakata M, Kobayashi K, Niisato-Nezu J et al. Olfactory stimulation using black pepper oil facilitates oral feeding in pediatric patients receiving long-term enteral nutrition. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2008 Apr;214(4):327-32 (full text)
- [32] Douglas JE, Hulson B, Trompeter RS et al. Psycho-social outcome of parents and young children after renal transplantation. *Child: care, health and development* 1998 Jan;24(1):73-83