

ATTI / PROCEEDINGS

Con l'alto patronato del Presidente della Repubblica Italiana

INCONTRI INTERNAZIONALI MULTIDISCIPLINARI SULLO SVILUPPO '89



OSPEDALE DEI BAMBINI
-G. SALESI-
DIVISIONE PEDIATRICA
U.S.L. 12 - ANCONA

INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY
MEETINGS ON DEVELOPMENT '89



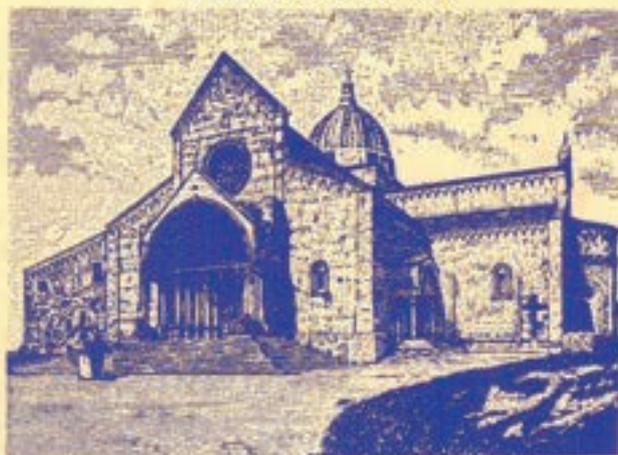
COMITATO MEDICI
PER LO SVILUPPO
HEALTH OPERATORS
COMMITTEE FOR
DEVELOPMENT



COMITATO ITALIANO
PER L'UNICEF

BAMBINO: PROGETTO SALUTE TRAGUARDI E PROSPETTIVE

CHILDREN: HEALTH PLAN
GOALS AND PROSPECTS



Cattedrale di San Crescenzo (Ancona XI-XII sec.)

Ancona (Italy) 21-22 Aprile 1989 - Palazzo degli Anziani

a cura di: G.M. CARAMIA

ATTI / PROCEEDINGS

Con l'alto patronato del Presidente della Repubblica Italiana

INCONTRI INTERNAZIONALI MULTIDISCIPLINARI SULLO SVILUPPO '89



OSPEDALE DEI BAMBINI
«G. SALES»
DIVISIONE PEDIATRICA
U.S.L. 12 - ANCONA

INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY
MEETINGS ON DEVELOPMENT '89



COMITATO MEDICI
PER LO SVILUPPO
HEALTH OPERATORS
COMMITTEE FOR
DEVELOPMENT



COMITATO ITALIANO
PER L'UNICEF

BAMBINO: PROGETTO SALUTE TRAGUARDI E PROSPETTIVE

CHILDREN: HEALTH PLAN
GOALS AND PROSPECTS



Cattedrale di San Giacomo (Ancona X-XII sec.)

Ancona (Italy) 21-22 Aprile 1989 - Palazzo degli Anziani

a cura di: G.M. CARAMIA

PATROCINI / SPONSORSHIP

Presidente della Repubblica Italiana
Segretario Generale delle Nazioni Unite
Presidenza del Parlamento Europeo
Presidenza del Consiglio dei Ministri
Ministero degli Esteri
Ministero della Pubblica Istruzione
Ministero della Ricerca Scientifica e Tecnologica
Ministero della Sanità
Ministero dell'Industria
Regione Marche
Provincia di Ancona
Città di Ancona
Università di Ancona
FAO - Food and Agriculture Organization
FDA - Food and Drug Administration
Istituto Superiore di Sanità
CNR - Consiglio Nazionale delle Ricerche
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
Società Italiana di Pediatria
Società Italiana di Pediatria Prevent. e Sociale-Nipiologica e Sez. Marche
Federazione Italiana Medici Pediatri
Federazione Nazionale e Regionale degli Ordini dei Medici
Farmindustria
Comitato Italiano per l'UNICEF
CISM - Comitato Internazionale Studi Multidisciplinari

Sede del Congresso
Palazzo degli Anziani
Facoltà Economia e Commercio
Piazza Stracca, 2 - Ancona

COMITATO PROMOTORE

Promoting Committee

COMITATO MEDICI PER LO SVILUPPO

Health Operators Committee for Development

Presidente Onorario / Honorary President

Albert Bruce Sabin

Presidente / President

Gianfranco Chiappo

Segretario Generale / General Secretary

Gianni Bona

COMITATO ORGANIZZATORE

Organizing Committee

Presidente / President

Giuseppe Caramia

Segreteria / Secretary

Augusto Caucci

Patrizia Osimani

Paola Simone

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Scientific Secretariat

Giuseppe Caramia

M. Paola Catalani

Giovanna Taddei

U.S.L. N. 12 - DIVISIONE PEDIATRICA

Ospedale dei Bambini «G. Salesi»

Via Corridoni, 11 - 60100 Ancona

Tel. (071) 5962351

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Organizing Secretariat

Agenzia Viaggi «LATITUDINE ZERO»

Corso Stamira, 40 - Ancona

Tel. (071) 206005

PREFAZIONE

Sostanziali modificazioni nella frequenza, nella sintomatologia, nel decorso e nella terapia di molte forme morbose si sono verificate nel corso degli ultimi anni, modificazioni che appaiono ancor più evidenti nella patologia pediatrica.

In ambito pediatrico la minor frequenza, fino quasi alla scomparsa di alcune forme morbose, ed i differenti quadri clinici vanno imputati in parte alle migliorate conoscenze sulla nutrizione e sui corretti metodi di allattamento, in parte alla scoperta e all'impiego di nuovi e migliori presidi terapeutici e in parte ai più affinati metodi di indagine e di laboratorio. Tutti questi elementi ci hanno messo in condizioni ben diverse da quelle di 20-30 anni or sono quando la diagnosi si basava esclusivamente o quasi sull'intuito del Clinico il quale in seguito ad un esame semeiologico ed alla sua personale esperienza formulava la diagnosi e la prognosi utilizzando poi i mezzi terapeutici disponibili.

Anche la realizzazione di particolari accorgimenti di medicina preventiva ha portato a modificazioni non indifferenti con successi un tempo insperati. Vanno infine segnalati quadri patologici e forme morbose un tempo sconosciute e/o inesistenti a volte conseguenza sia di sofisticate tecnologie e prassi terapeutiche messe in atto sia di un alterato equilibrio dell'organismo e/o dell'assetto microbiologico.

Tutto ciò fa parte di quella rapida evoluzione della medicina che è testimoniata dall'enorme rigoglio di ricerche e di pubblicazioni disseminate in riviste, monografie e trattati di ogni specie, la cui consultazione sfugge alla migliore volontà del medico di mantenersi aggiornato ed è confermata dal dato di fatto che il 50% delle conoscenze mediche è superato ogni 5 anni.

In tale ambito si inserisce questo convegno «Bambino Progetto Salute: Traguardi e Prospettive» che si svolge nel programma degli Incontri Internazionali Multidisciplinari sullo Sviluppo '89 del Comitato Medici per lo Sviluppo sotto la significativa Presidenza Onoraria del Prof. Albert B. Sabin e con l'alto patronato del Presidente della Repubblica e di numerose Istituzioni, Ministeri, Enti e Società Scientifiche.

Il nostro scopo è quello di fornire a tutti i partecipanti, con delle brevi relazioni sugli argomenti in discussione, grazie all'intervento di illustri Maestri, Relatori, Presidenti, Moderatori, fra i più eminenti in campo pediatrico nazionale ed internazionale, una messa a punto sui traguardi raggiunti, sulle acquisizioni recenti più attendibili e sulle prospettive future tralasciando gli aspetti più noti che non hanno subito modificazioni apprezzabili.

Il tutto è stato articolato in 3 Sessioni, la prima sulla nutrizione e su alcuni aspetti neonatologici, la seconda sulla terapia antibiotica e la terza su alcuni aspetti della prevenzione intesa nel senso più ampio.

In ogni Sessione infine sono state inserite delle Conferenze di Insigni Maestri su argomenti di estrema attualità inerenti le tematiche su riportate.

Si è cercato quindi di raccogliere, su alcuni capitoli, quanto di nuovo, in base alle esperienze di personalità scientifiche di rilievo, valesse la pena essere segnalato per mettere il medico pratico in condizione di valutare le nuove acquisizioni in modo che gli diventino familiari e possa giungere più agevolmente ad una esatta diagnosi e ad una appropriata terapia.

Se saremo riusciti in qualche modo ad orientare il pediatra ed il medico pratico facendogli trovare il filo conduttore nelle diverse tematiche trattate, lo scopo prefissoci sarà raggiunto e la nostra fatica non sarà stata vana.

G.M. Caramia

1ª SESSIONE - 1st Session

Tavola Rotonda

Round Table

Traguardi e prospettive in ambito neonatale e nutrizionale

Goals and prospects: Neonatal and Nutritional aspects

Presidenti: **G. Maggioni** (Roma)

P.L. Giorgi (Ancona)

Coordinatore: **G.P. Salvioli** (Bologna)

A. Marini (Milano)

Il latte per il neonato e il pretermine

Milk for the newborn and the pre-term

M. Moretti (Parma)

Il divezzamento

Weaning

E. Businco (Roma)

Latti speciali e terapia medica nell'allergia alimentare

Special milk and medical therapy of food allergies

M. Giovannini (Milano)

Alimentazione e prevenzione dei fattori di rischio di aterosclerosi in età pediatrica

The role of diet and prevention regarding risks of atherosclerosis in children

Discussione

Discussion

Conferenze

Lectures

Presidenti: **M. Sandrucci** (Torino)

G. Rondini (Pavia)

G. Gaburro (Verona)

Terapia farmacologica alla madre che allatta

Drug therapy during lactation

F. Rubaltelli (Padova)

Il monitoraggio farmacologico in neonatologia

Pharmacology monitoring in neonatology

Comunicazioni e Posters

Communications and posters

Presidenti:

R. Bracci (Siena) - **T. Ricci** (Fano) - **L. Ziino** (Palermo) - **P. Ripani** (S. Benedetto T.)

IIª SESSIONE / 2nd Session

Tavola Rotonda

Round Table

Traguardi e prospettive in ambito terapeutico

Goals and prospects: Therapeutic aspects

Presidenti: **R. Bulgarelli** (Genova)
G.B. Cavazzuti (Modena)

Coordinatore: **F. Zacchello** (Padova)

N. Principi (Milano)

Eziologia e terapia delle infezioni respiratorie basse

Lower respiratory infections: etiology and therapy

D. Pavesio (Torino)

Antibiotico - Terapia e resistenze batteriche

Antibiotic-therapy and bacterial resistance

G. Caramia (Ancona)

Nuovi antibiotici nella pratica clinica

New antibiotics in clinical practice

P. Careddu (Milano)

Possibilità terapeutiche degli immunomodulanti

Immuno-modulators: Therapeutic possibilities

P.A. Tovo (Torino)

Diagnosi clinica e possibilità terapeutiche dell'AIDS nella prima infanzia

AIDS in infancy: clinical diagnosis and therapeutic possibilities

Discussione

Discussion

Conferenze

Lectures.

Presidenti: **E. Cheli** (Modena)
D. Bassetti (Verona)

J.D. Williams (Londra)

Moderne strategie per l'uso degli antibiotici

New strategies in the use of antibiotics

R. Burgio (Pavia)

Antibiotici e immunità

Antibiotics and Immunity

Comunicazioni e Posters

Communications and posters

Presidenti:

D. Castello (Torino) - **P. Bini** (Jesi) - **A.M. Giunta** (Milano) - **S. Gelsomini** (Civitanova M.)

III^a SESSIONE / 3rd Session

Tavola Rotonda

Round Table

Traguardi e prospettive in ambito preventivo

Goals and prospects in the field of prevention

Presidenti: **C. Imperato** (Roma)

G. Bona (Torino)

Coordinatore: **P. Careddu** (Milano)

R. Desnick (New York)

Trattamento dei disturbi genetici: esperienze recenti e prospettive future

Treatment of genetic diseases: past experiences and future prospects

A.G. Ugazio (Brescia)

Immunodeficienze primitive: nuove prospettive di diagnosi e terapia molecolare

Primary immunodeficiency: new trends in molecular prevention and treatment

J.D. Cherry (Los Angeles)

I Vaccini nella prevenzione: pertosse, malaria, AIDS

Vaccines for prevention: an up-to-date on pertussis, malaria, AIDS

E. De Toni (Genova)

I bisogni di salute dell'adolescente

The need for good health in adolescence

L.J. Lascolea (Buffalo)

Nuove prospettive nella diagnosi e nella terapia antibiotica delle malattie infettive

New advances in the diagnosis and antibiotic therapy of infectious diseases.

Discussione

Discussion

Conferenze

Lectures

Presidenti: **G.F. Chiappo** (Torino)

G. Caramia (Ancona)

M. Hodson (Londra)

Trapianto cuore-polmone nel fibrosistico: attualità e prospettive future

Heart-lung transplantation on cystic-fibrosis patients: present status and future perspectives

E. Guzzanti (Roma)

L'Ospedale pediatrico e gli Istituti di ricerca

Children's Hospital and the Research Institute

E. Rossi (Berna)

Pediatria e bambino nel 2000

Paediatrics and children in the years 2000



1^a SESSIONE

1st Session

Tavola Rotonda / *Round Table*

Traguardi e prospettive in ambito neonatale e nutrizionale
Goals and prospects: Neonatal and Nutritional aspects

Presidenti: **G. Maggioni** (Roma)
P.L. Giorgi (Ancona)

Coordinatore: **G.P. Salvioli** (Bologna)

DIVEZZAMENTO

M. MORETTI - S. MONTALI

Istituto di Puericultura e Medicina Neonatale Università di Parma

La ragione fondamentale dell'introduzione di alimenti solidi nella dieta del lattante è nutrizionale: verso la fine del primo semestre di vita il latte potrebbe essere un alimento ancora sufficiente per la qualità ma non più per la quantità, poiché per coprire i fabbisogni energetici (100-110 cal/kg/die) ne occorrerebbero oltre 300 ml. a pasto. D'altra parte l'uomo è un animale onnivoro; di conseguenza l'introduzione di un alimento diverso nella dieta da un lato soddisfa le esigenze nutrizionali e dall'altro inizia il bambino alle abitudini della collettività in cui cresce.

L'elemento determinante che permette la somministrazione di alimenti solidi è l'acquisizione della funzione masticatoria più che la maturazione delle funzioni digestive e di assorbimento del tratto gastro-enterico: queste sono pressoché completamente sviluppate già prima dei sei mesi e la mucosa intestinale ha già acquisito una difesa al passaggio delle macromolecole. All'età di sei mesi il bambino è in grado di scegliere tra numerosi cibi semplici che gli vengono proposti e li sceglie in quantità e qualità tali da soddisfare i propri fabbisogni nutrizionali; inoltre, il suo appetito è regolato non solo da necessità caloriche ma anche da definite preferenze che mutano di tanto in tanto (1).

Verso la fine del primo semestre le caratteristiche della crescita incominciano ad avvicinarsi a quelle delle successive età infantili: pertanto anche l'alimentazione deve seguire questo processo evolutivo per giungere, grado per grado, ad una dieta che richiede la presenza contemporanea di numerosi nutrienti diversi, con una distribuzione calorica che dovrà adattarsi alle successive età dello sviluppo.

Un criterio fondamentale è la gradualità con cui gli alimenti diversi dal latte devono essere inseriti nella dieta: sia la quantità che la varietà devono aumentare lentamente. Il Comitato per la Nutrizione dell'ESPGAN (1981) raccomanda che all'età di sei mesi non più del 50% dell'apporto energetico giornaliero derivi da alimenti diversi dal latte, lasciando libertà alle tradizioni ed alle disponibilità nella scelta del tipo di alimento da introdurre per primo (cereali, frutta, vegetali) (2).

Vi sono aree geografiche in cui l'alimentazione diversificata inizia con una pappa di cereali e latte ed altre invece in cui inizia con una pappa di vegetali e carne (secondo la scuola pediatrica tedesca). Ovviamente i due tipi di pappa non si equivalgono dal punto di vista nutrizionale: la pappa di ce-

reali e latte ha il vantaggio del sapore dolce che incontra il gusto del lattante ma ha un valore nutritivo inferiore a quello della pappa di verdura e carne per i seguenti motivi:

- corrisponde solo in parte all'obiettivo fondamentale di inserire nella dieta una gamma di nutrienti nuovi;
- non corrisponde all'obiettivo fondamentale di un più elevato apporto calorico;
- la distribuzione calorica è sbilanciata a favore degli idrati di carbonio (70% delle calorie).

La nostra scuola ha sempre iniziato il divezzamento direttamente usando il brodo vegetale come veicolo per i nuovi alimenti da somministrare gradualmente (3,4) in questa progressione: cereali, purea di vegetali, olio di oliva, omogeneizzato o liofilizzato di carne, formaggio grana. La pappa è seguita da succo o polpa di frutta.

Il brodo vegetale, cioè l'acqua di cottura degli ortaggi di stagione, contiene sali minerali e oligoelementi che fuoriescono durante la cottura. La quantità di sodio è minima ed è basso quindi il carico di soluti; è elevato invece il contenuto di potassio necessario per far fronte all'elevato fabbisogno dello sviluppo muscolare.

L'aggiunta al brodo della purea di vegetali fornisce un'importante apporto di vitamine, calcio e fibre, mentre è minimo quello di proteine e glucidi dei vegetali, con un valore calorico trascurabile. Vegetali con basso contenuto in fibra grezza conservano la biodisponibilità di oligoelementi come ferro, zinco e rame (5).

Tra i numerosi prodotti di cereali in commercio, all'inizio del divezzamento vengono utilizzati quelli senza glutine per prevenire il rischio di intolleranze anche transitorie: farine di riso o di mais, che gradualmente dopo il primo semestre vengono sostituite con cereali diversi, di valore nutritivo superiore (grano, avena, segale, cereali misti) e di consistenza via via maggiore (semolini, fiocchi, pastine).

All'età di cinque - sei mesi l'olio extravergine di oliva come condimento è meglio tollerato del burro perché meno ricco di acidi grassi saturi, ha inoltre un alto contenuto di acidi grassi essenziali e un coefficiente di utilizzazione pari al 90-98%. Tuttavia l'equilibrio per l'organismo viene raggiunto con un apporto di lipidi costituito da tre quarti di grassi vegetali e un quarto di grassi animali.

Gli omogeneizzati e i liofilizzati di carne aggiunti alla pappa forniscono tutte le proteine delle carni, permettono di somministrare carni diverse ed offrono garanzie ed igiene e di composizione.

Il procedimento tecnologico dell'omogeneizzazione porta alla riduzione in particelle micronizzate della materia prima, senza perdita di nutrienti: i diametri delle particelle sono di 50-200 micron nei prodotti per bambini più

piccoli e di 200-450 micron in quelli da impiegare dopo il sesto mese. La maggior micronizzazione aumenta la superficie esposta agli enzimi ed ai succhi digestivi e quindi aumenta la digeribilità. Inoltre gli omogeneizzati vengono sottoposti a deareazione.

A confronto, le particelle della carne frullata hanno un diametro da 700 a 1000 micron. Inoltre la frullatura comporta l'inglobamento di aria che costituisce un ostacolo meccanico all'attività degli enzimi sul substrato.

Nei liofilizzati la carne è sottoposta ai medesimi procedimenti tecnologici degli omogeneizzati, con una successiva tappa della lavorazione che consiste nella disidratazione: a parità di valore nutritivo questa tecnologia in più ne aumenta il costo. Il contenuto proteico nei due tipi di prodotto si equivale ed è di circa cinque - sei grammi per confezione. Verso i sette - otto mesi il bambino può ricevere la carne fresca finemente tritata che favorisce maggiormente l'apprendimento della masticazione.

La composizione della prima pappa soddisfa gli obiettivi del divezzamento: maggiore apporto calorico globale rispetto a un pasto di latte, introduzione nella dieta di dieci nuovi alimenti, apporto di sostanze carenti nel latte quali vitamine, sali minerali, oligoelementi e fibre vegetali; soprattutto l'apporto di proteine è maggiore, con una varietà proteica che comprende anche proteine di origine vegetale.

Verso l'età di sei - sette mesi viene introdotta una seconda pappa alla sera; subito dopo, il divezzamento può essere rapidamente completato sostituendo anche il latte materno con latte di proseguimento o latte vaccino fresco.

Lo schema di alimentazione prevede un apporto giornaliero di circa 900 calorie, corrispondenti al fabbisogno giornaliero del secondo semestre di 100-110 cal/kg. Entrambe le pappe sono a base di vegetali, con diversi cereali, olio di oliva e burro; le proteine animali sono fornite alternativamente dalla carne fresca, dal pesce, dal tuorlo d'uovo e dal formaggino. La prima colazione è composta da latte, zucchero e biscotti.

I pasti della giornata sono ridotti a quattro, di cui quello del pomeriggio può essere una merenda a base di frutta. Il fabbisogno giornaliero di calcio è garantito dalla dieta tipo che ne fornisce oltre 600 mg.

Con la dieta del secondo semestre varia notevolmente la distribuzione delle calorie fornite dai diversi nutrienti nell'arco della giornata: aumentano sensibilmente le calorie dei carboidrati e diminuiscono quelle dei lipidi, rimanendo sempre elevata la quota proteica. L'apporto di proteine è in apparenza superiore ai valori raccomandati, ma circa il 30% di queste è costituito da proteine a basso coefficiente di utilizzazione. Gli alimenti devono essere variati per educare il bambino ad accettare cibi diversi, per evitare la monotonia della dieta e per prevenire carenze nutrizionali. La varietà della dieta dovrebbe risultare dalla combinazione di alimenti semplici.

Le esigenze quantitative di cibo variano da individuo a individuo, mentre è diffusa la tendenza a non considerarle e ad eccedere nelle quantità, con il rischio del condizionamento ad una sensazione di sazietà eccessiva e dell'obesità. Regola d'oro è di non insistere e lasciare che il bambino stabilisca da solo la quantità che gli occorre.

BIBLIOGRAFIA

- 1) DAVIS C.M.: Self selection of diet by newly weaned infants. *Amer. J. Dis. Child.*, 36, 651, 1928.
- 2) COMITATO ESPGAN PER LA NUTRIZIONE: Raccomandazioni per la composizione delle formule di proseguimento dei prodotti di svezzamento (Beikost), Stoccolma, 1981.
- 3) MORETTI M., MONTALI S.: Il divezzamento. *Ped. Med. Chir.* 2, 325, 1980.
- 4) MORETTI M., MONTALI S.: Divezzamento come e perché. *Atti Convegno Cusanus I, Bressanone, 1986, pag. 29.*
- 5) AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON NUTRITION: Plant fiber intake in the pediatric diet. *Pediatrics*, 67, 572, 1981.

LATTI SPECIALI E TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'ALLERGIA ALIMENTARE

LUISA BUSINCO

Centro di Allergologia ed Immunologia

Clinica Pediatrica

Università «La Sapienza» - Roma

Per l'alimentazione di lattanti con allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è necessaria la disponibilità di un adeguato sostituto del latte vaccino. Il sostituto ideale dovrebbe possedere i seguenti requisiti: dovrebbe avere un adeguato valore nutrizionale, dovrebbe essere ipoallergenico, dovrebbe avere un buon sapore, essere di basso costo e facilmente reperibile.

I sostituti del latte vaccino, attualmente disponibili, sono: le formule a base di proteine della soia (latti di soia), gli idrolisati proteici, le diete a base di carne fatte in casa (dieta di Rezza) e le diete elementari.

I latti di soia sono stati introdotti per l'alimentazione infantile da più di 50 anni. Con il passare degli anni sono stati sempre più perfezionati, per cui il loro valore nutrizionale è sovrapponibile a quello di una formula di latte vaccino. Recentemente molti latti di soia sono stati addizionati in carnentina. I latti di soia sono costituiti da proteine della soia, carboidrati (saccarosio, maltodestrine), oli vegetali, vitamine, minerali. Come tutti i latti speciali, anche i latti di soia sono privi di lattosio. Desideriamo sottolineare che la mancanza di questo zucchero in tutti i latti «speciali» non è giustificata da alcun presupposto biologico. Infatti i bambini con APLV solo eccezionalmente presentano un deficit secondario di lattasi. Non riteniamo quindi corretto, privare di un nutriente molto importante, come appunto il lattosio, bambini che non hanno un deficit di lattasi. Inoltre il deficit secondario di lattasi, condizione frequente in passato, si è andata via via facendosi più rara, anche in bambini con infezioni gastro-enteriche, poiché le gravi gastroenteriti, oggi, si manifestano molto meno frequentemente che in passato.

I latti di soia, anche se somministrati esclusivamente per svariati mesi, permettono un accrescimento pondero-staturale soddisfacente e non inducono alterazioni della risposta immunitaria, come dimostrato da un nostro studio condotto su un vasto campione di lattanti, alimentati esclusivamente con latte di soia nei primi sei mesi di vita.

I latti di soia sono raccomandati per l'alimentazione di lattanti con APLV, con galattosemia, con deficit di lattasi, nella rialimentazione dopo una grave gastroenterite e per l'alimentazione di lattanti a «rischio» per atopia, per prevenire la comparsa di malattie atopiche.

In accordo con altri Autori, abbiamo potuto dimostrare che i lattati di soia sono indicati come sostituto del latte vaccino nella dermatite atopica da APLV e per la prevenzione delle malattie atopiche in lattanti a «rischio» per atopia. In uno studio policentrico per la prevenzione dell'atopia, da noi coordinato, e condotto su oltre 1900 lattanti, abbiamo potuto dimostrare che alcune misure ambientali, atte a ridurre la carica allergenica e le infezioni, ed alcune misure dietetiche (allattamento prolungato al seno, latte di soia, quando il latte materno non era sufficiente) riducevano significativamente la comparsa di malattie atopiche.

Come tutte le proteine eterologhe, anche le proteine della soia, possono indurre ipersensibilità. È stato calcolato che circa il 25% dei lattanti con APLV sviluppa intolleranza alla soia. Questo fenomeno è sicuramente più frequente nei lattanti con manifestazioni gastro-enteriche, mentre nella dermatite atopica, nell'orticaria o nell'asma la possibilità che si manifesti una intolleranza alla soia è meno frequente ed è stata valutata da un nostro studio sul 10%.

Con il latte di soia si possono preparare gustose pietanze e tanti dolci, così da permettere al bambino con APLV una dieta più varia ed appetibile. Ciò è particolarmente importante per i bambini più grandi.

Gli idrolisati proteici sono costituiti dall'idrolisi enzimatica di proteine del latte vaccino. Ne esistono di due tipi: gli idrolisati di caseina e gli idrolisati di siero-proteine (betalattoglobulina). Più recentemente è stato introdotto un idrolisato di soia e di collagene di bue. Gli idrolisati proteici sono costituiti da peptidi che per lo più hanno un peso molecolare inferiore a 1.500 dalton, carboidrati (saccarosio, maltodestrine) e oli vegetali. Un idrolisato di sieroproteine (alfaré) contiene anche una buona percentuale di acidi grassi a catena media (MCT). Sono addizionati in vitamine e minerali, ma sono poveri in carnitina. Analogamente a lattati di soia, gli idrolisati proteici sono privi di lattosio. Gli idrolisati proteici permettono un buon accrescimento, tuttavia a causa della scarsa appetibilità non sono ben accettati dai lattanti più grandi. Inoltre hanno un costo piuttosto elevato.

Gli idrolisati proteici sono raccomandati per l'alimentazione di lattanti con diarrea cronica, con sindromi di malassorbimento e con APLV. Tuttavia queste formule, come da noi dimostrato in accordo con altri Autori e con la Consensus Conference del Gruppo di Immunologia della Società Italiana di Pediatria, dovrebbero essere impiegate con prudenza o addirittura sconsigliate nei lattanti con APLV IgE-mediata. Infatti i peptidi degli idrolisati contengono epitopi (determinanti antigenici) che sono simili a quelli delle proteine del latte vaccino. Pertanto sono possibili fenomeni di cross-reattività che possono scatenare reazioni allergiche, quando lattanti con APLV sono alimentati con queste formule.

Formule a base di carne preparate in casa

Nel 1973 il Prof. Rezza ideò una formula a base di carne di agnello per l'alimentazione di lattanti con APLV: carne di agnello g. 100, Farina di riso precotta g. 70, olio di oliva g. 40, calcio gluconato mg. 300, acqua q.b. a 1 Litro.

La carne viene tagliata in piccoli pezzi, cotta al vapore, quindi omogeneata insieme agli altri ingredienti. Questa formula fornisce 750 calorie per litro ed ha un adeguato valore nutrizionale. Permette un buon accrescimento anche ai piccoli lattanti ed inoltre ha un buon sapore ed è economica. La carne di agnello può essere sostituita con altre carni come quella di coniglio, di pollo o di cavallo. Questa formula è indicata nei lattanti con APLV e nei lattanti con diarrea cronica di svariata natura. Una volta ottenuto il miglioramento clinico si possono introdurre gradualmente i vari alimenti (saccarosio, farina di grano, vegetali, frutta ecc.). Una esperienza quasi ventennale ci permette di affermare, come dimostrato da nostri studi, che questa formula è molto utile per l'alimentazione di lattanti con svariate manifestazioni da APLV: diarrea, dermatite atopica, orticaria ecc. In casi rari, ma possibili, di intolleranza al riso, questo cereale può essere sostituito da farina di grano o di mais.

Diete elementari

Le diete elementari sono costituite da miscele di aminoacidi, glucosio e acidi grassi a catena media. Queste formule quindi sono senza discussione le migliori per quanto riguarda l'allergenicità. Tuttavia il potere nutrizionale è adeguato solo per brevi periodi di tempo. Inoltre il sapore sgradevole e l'alto costo ne limitano l'uso a casi altamente selezionati e sotto stretto controllo medico.

Terapia farmacologica dell'allergia alimentare

Il disodiocromoglicato (DSCG), alla dose di 40 mg/kg. per os. in quattro somministrazioni, 20 minuti prima dei pasti, è consigliato nell'allergia alimentare. Il farmaco agirebbe riducendo l'assorbimento di molecole alimentare assorbite in forma antigenicamente attiva. In genere il DSCG è ben tollerato e gli effetti collaterali sono molto rari. Il DSCG andrebbe somministrato, una volta identificato l'alimento allergizzante, quando si vuole permettere l'assunzione saltuaria di piccole quantità dell'alimento incriminato.

Il chetotifene, farmaco che possiede un'azione antianafilattica ed antistaminica, è consigliato soprattutto nella dermatite atopica. Il farmaco si somministra per os in due dosi.

Altri farmaci antistaminici, come la *terfenadina* e l'*astemizolo* sono utili per il controllo dell'orticaria. La notevole riduzione dell'effetto sedazione, presentato da queste nuove molecole, le rende particolarmente adatte nell'orticaria, che spesso presenta un andamento cronico.

ALIMENTAZIONE E PREVENZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO PER ATEROSCLEROSI IN ETÀ PEDIATRICA

MARCELLO GIOVANNINI

Direttore Clinica Pediatrica V° - MILANO

L'aterosclerosi è un processo fisiopatologico graduale che si esprime con patologie ad insorgenza spesso drammatica ed improvvisa. I precursori delle lesioni aterosclerotiche possono essere individuati nelle arterie dei bambini fin dai primi anni di vita, assumendo l'aspetto di «strie lipidiche». Tali reperti anatomopatologici rappresentano l'iniziale manifestazione di un processo lento ma costante che, lungo l'intero arco di una vita, potrà evolvere verso forme più o meno gravi ed irreversibili di danno vascolare.

Fin dal suo primo instaurarsi l'aterosclerosi riconosce come cause numerosi fattori, variamente interagenti tra loro. Le diverse scuole hanno via via sottolineato l'importanza di alcuni di questi fattori: sono così nate l'ipotesi lipidica, che vede nelle elevate concentrazioni di colesterolo plasmatico il *primum movens* del processo e il più importante determinante della sua progressione; l'ipotesi del danno endoteliale, che individua in fattori tossici, immunologici e virali i promotori della primitiva lesione attraverso la quale i lipidi ematici possono penetrare nelle arterie e accumularsi fino alla formazione della placca; e ancora, l'ipotesi monoclonale, secondo la quale un'anomala proliferazione, di tipo similtumorale, rappresenta il substrato fondamentale del processo aterosclerotico.

Il progredire delle ricerche ha portato ad un'unificazione di tutti questi aspetti patogenetici, riconoscendo il sinergismo dei vari processi e la relativa centralità al variare delle situazioni genetiche, ambientali, culturali.

Parallelamente gli studi epidemiologici hanno permesso di evidenziare i fattori di rischio dell'aterosclerosi.

Fra tutti, la quantità delle frazioni lipoproteiche nel sangue e soprattutto la qualità di queste, come risultato di un'interazione tra fattori genetici e ambientali, hanno assunto il ruolo di fattori causali.

L'insieme di queste conoscenze, che permettono di vedere l'aterosclerosi come un complesso «sistema» patologico, ha comunque contribuito ad individuare nei fattori alimentari la chiave di interpretazione di una possibile prevenzione delle malattie che da tale processo derivano.

Infatti, alla luce delle conoscenze che emergono dagli studi a cui si è fatto accenno, l'alimentazione risulta implicata a vari livelli e coi vari componenti nello sviluppo dei processi degenerativi arteriosi:

- i lipidi animali, per la ricchezza in acidi grassi saturi, rappresentano il fat-

tore dietetico più importante nel determinare ipercolesterolemia; il ruolo opposto dei grassi vegetali mono e polinsaturi ha ricevuto ormai numerose conferme, anche se l'effetto può variare notevolmente da individuo ad individuo, a seconda delle particolari configurazioni metaboliche, espressioni di importanti variabilità genetiche;

- gli zuccheri semplici, per l'aumento di fattori di rischio quali l'obesità e l'ipertrigliceridemia e la conseguente riduzione del colesterolo HDL, pur non avendo ricevuto le stesse conferme relative ai lipidi, sono oggi visti come potenziali fattori in grado di aggravare situazioni metaboliche già «a rischio»;
- le proteine vegetali, in particolare quelle della soia, hanno assunto ormai importanza nel trattamento delle malattie dismetaboliche; per converso, le proteine animali hanno ricevuto numerose segnalazioni sperimentali secondo le quali agirebbero da fattori lesivi, mediante qualche componente aminoacidico non ancora identificato;
- micronutrienti, quali vitamine e oligoelementi, attraverso meccanismi antiperoxidativi ed altri ancora non noti, sembrano prevenire, almeno sperimentalmente, lo sviluppo di meccanismi endoteliolesivi e di modificazione delle frazioni lipoproteiche.

Pur se ancora molto a questo proposito resta ancora da studiare e da definire, un dato comunque sembra acquisito, ed è proprio quello che la dieta «occidentale» come noi la conosciamo è fattore di rischio per lo sviluppo non solo di malattie cardiovascolari ma anche di tumori; un riequilibrio dei modelli alimentari è pertanto indispensabile per poter effettuare un'efficace opera di prevenzione e per meglio rispondere alle esigenze dell'organismo umano nel suo complesso.

La conoscenza dei più recenti lavori in questo campo ha inoltre rafforzato il concetto che l'intervento dietetico, che deve esprimersi attraverso una penetrante opera di informazione nutrizionale, debba trovare nell'età pediatrica il suo principale momento di attuazione.

È infatti ormai dimostrato che le abitudini alimentari e le influenze di queste sui fattori di rischio citati mantengono un chiaro «tracking» durante tutta l'infanzia fino all'adolescenza e all'età adulta.

Risulta pertanto indispensabile attuare l'intervento in quelle epoche della vita in cui iniziano a svilupparsi le prime modificazioni patologiche per evitare che si instaurino, così come è indispensabile formare nell'individuo una «cultura» nutrizionale adeguata prima che abitudini di vita e comportamenti alimentari errati abbiano raggiunto lo stadio dell'irreversibilità.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Stary H.C.
Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis* 64:91, 1987.
- 2) Ross, R.
The pathogenesis of atherosclerosis: an update.
N Engl J Med 314:488, 1986.
- 3) Nicklas T.A., Farris R.P., Smoak C.G., Srinivasan S.R., Webber L.S., Berenson G.S.
Dietary factors relate to cardiovascular risk factors in early life. Bogalusa Heart Study.
Arteriosclerosis 8:193, 1988.
- 4) Freedman D.S., Shear C.L., Srinivasan S.R., Berenson G.S.
Tracking of serum lipids and lipoproteins in children over an eight-year period. Bogalusa Heart Study.
Prev Med 14:203, 1985.
- 5) Consensus Conference: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease.
JAMA: 253:2080, 1985.
- 6) Saltz K.M., Tamir I., Ernst N. et al.
Selected nutrient intakes of free-living white children ages 6-19 years. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study.
Ped Res 17:124, 1983.
- 7) Kouvalainen K., Uhari M., Akerblom H.K. et al.
Nutrient intake and blood lipids in children.
Klin Padiat 194:307, 1982.

Conferenze / Lectures

Presidenti: **M. Sandrucci** (Torino)
G. Rondini (Pavia)

TERAPIA FARMACOLOGICA ALLA MADRE CHE ALLATTA

GIAN PAOLO CHIAFFONI E DINO GABURRO

Clinica Pediatrica - Università di Verona

In questi ultimi anni si è ravvivato l'interesse dei sanitari e del pubblico sul problema «allattamento e farmaci».

Tale rinnovato interesse è collegato sia all'aumentato consumo dei farmaci sia alla progressiva raccomandata ripresa dell'allattamento al seno.

Durante l'allattamento una donna può avere necessità di continuare un trattamento farmacologico già iniziato oppure di iniziarlo ex-novo. Si può ritenere che la percentuale di donne che devono ricorrere a farmaci durante l'allattamento sia elevata (70% secondo una recente statistica condotta ad Oslo nel 1986).

Le classiche conoscenze sulla cinetica dell'escrezione dei farmaci nel latte restano ancora valide ma richiedono ovviamente un aggiornamento relativo ai nuovi farmaci.

I principali fattori che regolano il passaggio dei farmaci nel latte sono individuabili in:

- f. relativi alla nutrice: concentrazione del farmaco nel plasma e nel latte
- dipendenti da posologia, via e ritmo di somministrazione - escrezione epatica e renale;
- f. relativi al farmaco: peso molecolare, lipo-idrosolubilità, ionizzazione, legame proteico plasmatico, metabolismo, eliminazione;

- f. relativi al latte: flusso ematico mammario, permeabilità capillare, quantità e composizione del latte;
- f. relativi al lattante: assorbimento intestinale, clearance epatica e renale (dipendenti da età gestazionale e post-natale), situazioni patologiche particolari.

Quasi tutti i farmaci assunti dalla madre, se presenti nel sangue, sono rintracciabili nel latte: di qui la necessità che il medico sia adeguatamente informato sui possibili effetti nel lattante di farmaci assunti con il latte ed in particolare di quelli che entrano nel suo circolo ematico.

Per praticità, piuttosto che procedere ad una disamina dei vari farmaci ed i loro effetti sull'allattamento, sebbene scientificamente più corretta, saranno illustrate in dettaglio le principali categorie di trattamenti medici cui può essere sottoposta la nutrice:

- Terapie anti-infettive;
- T. anti-infiammatorie;
- T. anti-allergiche;
- T. neuropsicofarmacologiche;
- T. pneumologiche;
- T. gastroenterologiche;
- T. cardiovascolari;
- T. endocrinologiche;
- altre terapie.

In linea generale si può osservare che:

- tutti i farmaci vengono in vario grado escreti con il latte;
- assunzioni terapeutiche occasionali da parte della nutrice sono generalmente esenti da effetti nocivi nel lattante;
- dosi ripetute possono causare accumulo, specialmente nel periodo neonatale;
- le segnalazioni ben documentate di effetti tossici per il lattante sono poco numerose.

La conoscenza di questo capitolo della farmacoterapia riveste importanza pratica in quanto consente al medico:

- a) di prescrivere, o non omettere, somministrazione di farmaci alla nutrice che risultino innocui, nel caso che essi:
 - vengano escreti in quantità non dosabile nel latte;
 - non siano assorbiti dal tratto gastroenterico del lattante;
 - non producano metaboliti attivi;
 - oppure non risultino dannosi al lattante;
- b) di permettere assunzioni sporadiche di farmaci i cui effetti sul lattante possano essere elusi mediante opportuni accorgimenti nell'orario di somministrazione;
- c) di evitare la prescrizione di farmaci pericolosi per il lattante.

Su quest'ultimo punto, la pericolosità per il lattante di farmaci somministrati alla madre, osservazioni sperimentali hanno prospettato nuovi modelli di valutazione, al di là dei danni riscontrabili a carico di vari organi ed apparati mediante alterazione dei «classici» parametri morfologici o biochimici. Ciò vale in particolare per assunzioni prolungate dei così detti «tossici sociali» (alcool, stupefacenti, ecc.), di ormoni e di vari farmaci psicotropi.

Le osservazioni in campo umano sono peraltro fino ad oggi così esigue da richiedere una documentata conferma.

A parte questo particolare aspetto è indubbio che il problema del passaggio transmammario dei farmaci merita di essere aggiornato ed approfondito.

A tal fine è indubbiamente lodevole la recente (1987) istituzione da parte della O.M.S. di un centro di cooperazione per il monitoraggio internazionale dei farmaci che comprende l'identificazione degli effetti sul lattante determinati da farmaci assunti dalla nutrice.

Ciò concorrerà a chiarire i vari aspetti del problema «allattamento e farmaci» e a consentire conseguentemente che una terapia materna necessaria non disturbi l'armonia psico-fisica della relazione madre-bambino.

IL MONITORAGGIO FARMACOLOGICO IN NEONATOLOGIA

F.F. RUBALTELLI

Professore Associato di Neonatologia Dipartimento di Pediatria - PADOVA

Definire il monitoraggio farmacologico (MF) di un farmaco significa monitorare il suo livello terapeutico; esso non viene riportato come un semplice numero, ma come un «range» terapeutico che definisce i dosaggi minimi efficaci e quelli tossici. Questo è particolarmente utile nel neonato dove sono poche le dosi-risposta prevedibili, anche perché per molti farmaci sono stati pubblicati solo dei valori terapeutici approssimativi.

Il MF può rimuovere delle incertezze cliniche, far evitare errori terapeutici, identificare disfunzioni organiche oltre che dimostrare l'efficacia terapeutica o la tossicità di un farmaco nel singolo paziente.

Il MF nel neonato viene valutato per numerosi farmaci: antibiotici (ad es. aminoglicosidici, cloramfenicolo, vancomicina), farmaci ad azione sull'apparato respiratorio (teofillina, caffeina) e cardiovascolare (digossina), anticonvulsivanti (fenobarbitale, valproato, carbamazepina).

Un certo numero di farmaci viene oggi monitorato sperimentalmente (ad es. l'indometacina, la furosemide). Il MF serve a rimuovere delle incertezze cliniche soprattutto quando i segni di tossicità sono analoghi ai segni di terapia inadeguata. Prendiamo ad esempio la disfunzione renale in un neonato con sepsi che riceva un farmaco nefrotossico, la disfunzione renale potrebbe essere determinata dalla sepsi o dalla tossicità del farmaco; in questo caso il MF è diagnostico. È importante sottolineare che i prelievi di campioni di sangue, le loro manipolazioni e la raccolta dei dati relativi alle dosi devono avvenire in maniera corretta perché si possa avere una utile interpretazione dei risultati. Per esempio nella raccolta dei campioni possono insorgere problemi che riguardano le modalità del prelievo, eventuali contaminazioni ed interferenze con altre sostanze.

Il prelievo, se non effettuato in modo corretto (diluizioni non volute, emolisi) può dar luogo a risultati errati, che possono causare errori di dosaggio del farmaco. Inoltre si possono riscontrare livelli elevati di un farmaco se il prelievo viene effettuato in sedi vicine al luogo di somministrazione. Anche l'interferenza con altre sostanze (sostanze fisiologiche, metaboliti, farmaci assunti dalla madre) può indurre degli errori. Inoltre occorre verificare che il paziente non presenti problemi di carattere renale ed epatico che possono causare livelli anomali di alcuni metaboliti.

I prelievi effettuati correttamente devono poi essere trattati in maniera adeguata; si è visto per esempio un decadimento dei livelli di aminoglicosidi-

ci in campione di sangue, contenenti penicillina e cefalosporine, che non erano stati centrifugati e refrigerati immediatamente. È anche risaputo che alcuni farmaci (ad esempio insulina, benzodiazepine) possono essere assorbiti dalla parete del contenitore in cui sono raccolti. Altre informazioni che devono essere considerate riguardano la durata della terapia, la dose, il frazionamento della dose, la via di somministrazione, il luogo di somministrazione e l'ora del prelievo rispetto alla somministrazione. Altri dati, che devono essere riferiti, sono sintomi quali il vomito, la diarrea, i residui gastrici. È necessario che i risultati raggiunti siano accurati, specifici e riproducibili e per questo è indispensabile che le persone che compongono lo «staff» si dedichino completamente a questo lavoro ponendo particolare attenzione ai dettagli. È necessario che essi siano preparati professionalmente sia dal punto di vista teorico che pratico; devono avere quindi una esperienza di laboratorio. Gli «staff» quindi sono costituiti da un insieme di persone (medici farmacologi, farmacisti, tecnici, ecc.) che lavorano insieme per garantire una valida raccolta dei dati e una corretta interpretazione dei dati. Di fronte ad un caso clinico la decisione su quale farmaco utilizzare e sulla dose iniziale spetta al curante in base alla diagnosi ed alle condizioni cliniche del paziente. Il MF servirà poi per valutare la dose minima efficace, i ritmi, l'efficacia e la durata della terapia ed eventualmente a modificarla in relazione al cambiamento dello stato clinico e fisiologico del paziente. Il successo di una terapia dipende: da un'accurata diagnosi, da una scelta appropriata dei farmaci e da un giusto regime di dosaggio. Il MF è quindi particolarmente utile nel neonato dove dosi eccessive o inadeguate possono avere gravi conseguenze cliniche. Il MF è quindi più utile, ma anche più complesso, nel neonato dove esistono problemi relativi alla incostanza dell'assorbimento, al rapido transito intestinale e a tutti quei fattori che cambiano in relazione allo sviluppo corporeo (per esempio il flusso di sangue, il pH, la crescita dei tessuti, la sintesi delle proteine). Inoltre bisogna ricordare che il metabolismo e l'eliminazione sono diversi nei neonati a seconda della durata e del tipo di gestazione, dell'età del paziente, della sua malattia.

BIBLIOGRAFIA

Rubaltelli F.F., Granati B.: Neonatal Therapy: an update
Excepta Medica, Amsterdam-New York-Oxford, 1986

2^a SESSIONE

2nd Session

Tavola Rotonda / *Round Table*

Traguardi e prospettive in ambito terapeutico
Goals and prospects: Therapeutic aspects

Presidenti: **R. Bulgarelli** (Genova)
 G.B. Cavazzuti (Modena)

Coordinatore: **F. Zacchello** (Padova)

EZIOLOGIA E TERAPIA DELLE INFEZIONI DELLE VIE AEREE INFERIORI

NICOLA PRINCIPI

Direttore Clinica Pediatrica IV - Milano -

Le infezioni delle vie aeree inferiori rappresentano ancora oggi un importante problema per il pediatra. Nei paesi in via di sviluppo queste infezioni causano ogni anno la morte di milioni di bambini; nei paesi industrializzati il problema maggiore è, invece, rappresentato dall'alta frequenza delle ospedalizzazioni e dai conseguenti riflessi socio economici.

Nella massima parte dei casi le infezioni delle vie aeree inferiori sono di origine virale; in un 30% dei casi riconoscono comunque un'eziologia batterica.

La differenziazione è di enorme importanza perché mentre per le prime non è generalmente previsto alcun trattamento antibiotico, per le seconde è ritenuta necessaria l'effettuazione di una specifica terapia. In realtà i mezzi attualmente disponibili non permettono in ogni paziente una sicura diagnostica differenziale eziologica cosicché ha preso sempre più piede l'abitudine di trattare ogni caso di infezione delle vie aeree inferiori con antibiotici. Scarse possibilità di differenziazione si hanno infatti utilizzando gli elementi clinici desumibili dall'esame fisico e dai controlli radiologici; maggiori possibilità diagnostiche possono derivare dalla ricerca degli antigeni virali nel secreto naso-faringeo o da quella degli antigeni batterici nel sangue e nelle urine. I metodi più sicuri sono tuttavia relativamente indaginosi e comunque non alla portata dei comuni laboratori ospedalieri o del medico pratico. Nella massima parte dei casi quindi alla diagnosi di infezioni delle vie aeree inferiori non corrisponde la possibilità di un rapido inquadramento eziologico e di una terapia mirata. Se su queste basi può essere accettabile l'impiego di una terapia antibiotica indiscriminata, va tuttavia sottolineato che la scelta del farmaco non può non tener conto della differente sintomatologia broncopolmonare. Mentre infatti agenti eziologici diversi da soggetto a soggetto possono essere in causa nella determinazione delle infezioni delle vie aeree inferiori del bambino immunodepresso o neonato, sempre gli stessi germi determinano le forme non complicate o quelle che si manifestano con ascesso, bolle o versamento pleurico. L'uniformità eziologica favorisce la scelta antimicrobica, limitando a pochi farmaci le terapie razionali. Nelle forme non complicate, le più frequenti in assoluto, è tuttavia possibile distinguere diversi agenti eziologici a seconda dell'età. Nel bambino di età compresa tra i 4 mesi e i 5 anni sono l'*Haemophilus influenzae* e lo *Streptococcus pneumoniae* i germi principali, mentre lo stesso streptococco e il *Mycoplasma pneumoniae* sono prevalenti nel bambino di età scolare e nell'adolescente. Da qui il consiglio di trattare le forme del soggetto più giovane con l'amoxicillina e quella del bambino più grande con un macrolide.

NUOVI ANTIBIOTICI NELLA PRATICA CLINICA

CARAMIA G. - COMPAGNONI L.

*Divisione Pediatria - Neonatologia
Ospedale dei Bambini «G. Salesi» - Ancona*

La necessità di tenere sotto controllo la patologia infettiva, richiede il costante impegno della ricerca scientifica, dell'industria farmaceutica e della classe medica. Infatti la pressione selettiva esercitata dagli antibiotici, la diffusione di ceppi batterici in precedenza scarsamente conosciuti, l'acquisizione di potere patogeno da parte di altri germi un tempo innocui, la necessità di intervenire efficacemente con una terapia antinfettiva idonea anche in alcune particolari condizioni patologiche (in corso di neoplasie, interventi chirurgici, immunodepressione), favorisce ad ogni livello la messa a punto e l'impiego di nuovi agenti antibatterici. In tale ambito si inseriscono alcuni farmaci quali: la teicoplanina, nuovo antibiotico glicopeptidico; la ofloxacina, chinolonico di terza generazione utile solo in alcune particolari condizioni; gli inibitori delle betalattamasi, sulbactam, associati in combinazioni precostituite ad un composto betalattamico; l'imipenem, derivato della tienamicina che, inattivato per idrolisi a livello dei tubuli renali, viene associato alla cilastatina; la cefuroxima axetil farmaco di somministrazione orale derivato dalla cefuroxima; la roxithromicina nuovo macrolide; il cefonicid cefalosporina semisintetica a lunga durata d'azione.

Per una migliore comprensione del ruolo terapeutico che i suddetti farmaci possono svolgere in ambito pediatrico, riteniamo opportuno prenderli in considerazione separatamente e schematicamente con un breve commento finale seguendo un procedimento da noi già usato in precedenti lavori (*Caramia G.*).

TEICOPLANINA

Generalità: nuovo antibiotico glicopeptidico isolato e purificato dai prodotti della fermentazione dell'*Actinoplanes Teichomyceticus*, correlato chimicamente al gruppo vancomicina-ristocetina. Indice terapeutico: buono.

Mecc. d'azione: battericida mediante inibizione della sintesi del peptidoglicano della parete cellulare batterica. Verso alcuni ceppi di enterococchi l'attività è prevalentemente di tipo batteriostatico.

Spettro d'azione: attivo verso germi Gram + aerobi ed anaerobi (*Clostridi*). Non è attivo sui Gram - perché la molecola non supera la membrana

lipidica esterna di questi germi e non raggiunge il peptidoglicano della parete cellulare.

Resistenza: presenta resistenza crociata con la vancomicina; non esistono resistenze crociate con le altre famiglie di antibiotici, inclusi i betalattamici dato il diverso meccanismo d'azione esistente.

Caratt. Farmacocinetiche: Assorbimento: scarso dopo somministrazione orale; dopo somministrazione im l'assorbimento è buono. Legame sieroproteico: 87%-90%. Emivita: >40 ore. Diffusione: buona penetrazione nei tessuti e liquidi organici. Penetra nelle cellule raggiungendo elevate concentrazioni nei neutrofili e aumentandone l'attività di killing. Non supera la barriera ematoencefalica se non in scarsa quantità. Metabolizzazione ed eliminazione: viene escreto prevalentemente nelle urine in forma immodificata e in quantità variabile dal 45% - al 70%. L'1% del farmaco è eliminato con le feci.

Indicazioni: Di prima scelta nelle infezioni da Gram + in particolare Stafilococchi non sensibili ad altri antibiotici (meticillino-resistenti e coagulasi negativi). Trattamento della colite pseudomembranosa da Clostridium difficile (se assunto per via orale).

Effetti indesiderati: reaz. di ipersensibilità: rash cutanei, prurito; reaz. tossico-irritative: gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), nefrotossicità; reaz. ematologiche: alterazione delle transaminasi e fosfatasi alcalina, eosinofilia.

Interazioni: in vitro: sinergismo battericida con aminoglicosidi, imipenem, fosfomicina nei confronti di Stafilococchi e/o Enterococchi; sinergismo battericida con rifampicina nei confronti dello Stafilococco coagulasi negativo; possibile antagonismo con ampicillina nei confronti di Enterococchi.

Controindicazioni: ipersensibilità al farmaco.

Avvertenze: aggiustamento della dose in presenza di insufficienza renale; monitoraggio del farmaco se associato in terapia con aminoglicosidi per possibile aumento della nefro-oto-tossicità.

Dosaggi e somministrazioni: B da 2-13 anni: 3 dosi di 6 mg/kg per via ev. nelle prime 24 ore (cioè 1 ogni 12 ore); quindi 3 mg/kg/die ev o im.

Nei casi gravi (o in pazienti neutropenici o affetti da Fibrosi cistica) i dosaggi possono essere aumentati fino a 10-12mg/kg/die nelle prime 24 ore e quindi ridotti a 6 mg/kg/die.

Considerazioni conclusive: può sostituire la vancomicina per il medesimo spettro d'azione, la diffusione intracellulare, i migliori risultati terapeutici, i minori effetti collaterali, la più facile somministrazione (1-2 volte al di anche per via intramuscolare).

OFLOXACINA

Generalità: chemioterapico antibatterico appartenente al gruppo dei fluorochinoloni. Indice terapeutico: buono (dopo la pubertà).

Mecc. d'azione: battericida attraverso l'inibizione della DNA girasi, enzima indispensabile per alcuni processi essenziali per la vitalità della cellula batterica quali la replicazione, la trascrizione, la riparazione e la ricombinazione del DNA.

Spettro d'azione: ampio, comprendente germi Gram + (soprattutto Stafilococchi), Gram-, alcune specie di Micobatteri (soprattutto Mycobacterium tuberculosis), anaerobi (in particolare Veillonella spp), Mycoplasma pn., Chlamydia tr.. Variabile la sua attività su Pseudomonas spp (anche sui ceppi resistenti).

Resistenza: di tipo cromosomico. Esiste una parziale resistenza crociata con i vecchi chinoloni.

Caratt. Farmacocinetiche: Assorbimento: buono per via orale, non influenzato dal cibo. In fase di sperimentazione clinica la formulazione e.v.. Diffusione: molto buona nel tessuto polmonare; buona nell'osso, saliva, espettorato, cute; scarsa la penetrazione nel LCR a meningi integre, aumentata a meningi infiammate; attraversa la placenta e passa nel latte. Legame sieroproteico: 6%. Emivita: 3-5 ore. Metabolizzazione ed eliminazione: solo una minima percentuale della dose somministrata viene metabolizzata. Il farmaco viene eliminato quasi esclusivamente in forma attiva e immodificata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare raggiungendo nelle urine elevate concentrazioni. L'escrezione fecale è scarsa (3,9%).

Indicazioni: Di seconda scelta rispetto ad altri farmaci (per i possibili effetti tossici) nel trattamento di infezioni da germi sensibili non diversamente trattabili impiegandolo solo per brevi cicli terapeutici.

Effetti indesiderati: reaz. di ipersensibilità: rash cutanei e orticarioidi, raramente fotosensibilità; reaz. tossico-irritative: gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), neurologici (cefalea, insonnia, agitazione, vertigini); reaz. ematologiche: alterazione delle transaminasi, iperazotemia, ipercreatininemia, eosinofilia, trombocitosi, leucopenia.

Sugli animali da esperimento il farmaco ha dimostrato un effetto inibitore sulle cartilagini di accrescimento.

Interazioni: con antiacidi contenenti idrossido di Al e Mg si ha una certa riduzione della biodisponibilità del farmaco.

Controindicazioni: ipersensibilità al farmaco, gravidanza, allattamento, grave insufficienza renale. Per l'effetto inibitorio sulle cartilagini di accrescimento è controindicato in età pediatrica.

Avvertenze: in presenza di insufficienza renale occorre un aggiustamen-

to della dose; evitare l'esposizione alla luce solare per possibili fenomeni di fotosensibilità.

Dosaggi e somministrazioni: os: 200-900 mg/die in 3 somministrazioni.

Considerazioni conclusive: Il vantaggio del preparato consiste nel fatto che:

a) interferisce esclusivamente sul DNA dei microorganismi determinando di conseguenza ottima azione terapeutica e modesti effetti collaterali

b) nel particolare spettro d'azione (Stafilococchi, Clamidio, Pseudomonas e Mycobacterium tuberculosis).

Poiché nell'animale da esperimento ha dimostrato effetti inibitori sulle cartilagini di accrescimento è però controindicato in età pediatrica salvo in casi di assoluta necessità.

AMPICILLINA-SULBACTAM

Generalità: associazione di ampicillina sodica e sulbactam (sulfone dell'acido penicillanico, betalattamico sintetico, dotato di una propria limitata attività antibatterica e inibitore di molte betalattamasi). Indice terapeutico: buono.

Mecc. d'azione: battericida mediante inibizione della sintesi della parete cellulare batterica.

Spettro d'azione: ampio comprendente germi Gram + e Gram - (come un tempo l'ampicillina); sono resistenti: Pseudomonas spp, Citrobacter, Enterobacter cloacae, Serratia ed altre Enterobacteriacee.

Caratt. Farmacocinetiche: Assorbimento: buono. Legame siero-proteico: 25%. Diffusione: buona nei vari tessuti e nei liquidi extravasali; è scarso il passaggio nel LCR tranne che a meningi infiammate. Metabolizzazione ed eliminazione: la maggior parte del farmaco viene escreta immodificata con le urine.

Indicazioni: *Di prima scelta* nelle infezioni provocate da germi divenuti oggi ampicillino-resistenti per la produzione di betalattamasi.

Effetti indesiderati: reaz. locali: tromboflebiti, dolore in sede di iniezione; reaz. di ipersensibilità: rash cutanei, prurito; reaz. tossico-irritative: gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea); reaz. ematologiche: anemia, trombocitopenia, leucopenia, aumento delle transaminasi.

Interazioni: Il probenecid riduce l'escrezione del farmaco.

Controindicazioni: ipersensibilità al farmaco

Avvertenze: in presenza di insufficienza renale è necessario un aggiustamento della posologia.

Dosaggi e somministrazioni: 150 mg/kg/die (corrispondenti a 50 mg/kg/die di sulbactam e 100 mg/kg/die di ampicillina) suddivisi in 2-4 som-

ministrazioni ev o im.

In età neonatale la dose totale del farmaco dovrebbe essere suddivisa in 2 somministrazioni.

Considerazioni conclusive: l'associazione dell'ampicillina con il sulbactam ha in pratica restituito all'ampicillina stessa la sua iniziale attività. Visti i modesti effetti collaterali dell'ampicillina, il farmaco deve essere tenuto in dovuta considerazione nella pratica ambulatoriale.

IMIPENEM

Generalità: derivato della tienamicina capostipite della famiglia dei carbapenemici. In terapia viene associato alla cilastatina, inibitore competitivo della deidropeptidasi per evitare la inattivazione metabolica a livello renale da parte di tale enzima. Indice terapeutico: buono.

Mecc. d'azione: battericida mediante fissazione preferenziale sulle PBP2 e inibizione della sintesi della parete cellulare batterica.

Spettro d'azione: è molto ampio (il più ampio di tutte le betalattamine attuali); comprende germi Gram + (cocchi e bacilli), Gram - aerobi ed anaerobi. Di particolare interesse l'attività anche su *Acinetobacter*, *Stafilococco* e *Listeria m.*. Sono resistenti: *Corynebacterium d.*, *Pseudomonas maltophilia* e *cepacia*, alcuni *Streptococchi* di gruppo D e alcuni *Stafilococchi* meticillino-resistenti.

Resistenza: è stabile nei confronti di tutte le betalattamasi prodotte da aerobi ed anaerobi; per tale motivo non vi è resistenza crociata con le altre betalattamine. La resistenza all'Imipenem, oggi rara, potrebbe essere dovuta a modificazioni della permeabilità delle cellule batteriche oppure ad alterazioni del sito di legame dell'antibiotico (PBP = penicilling binding protein).

Caratt. Farmacocinetiche: Assorbimento: buono. Legame siero-proteico: debole (20%). Emivita: 1 ora. Diffusione: buona nei vari tessuti e liquidi organici; non passa la barriera ematoencefalica. Metabolizzazione ed eliminazione: scarsa metabolizzazione sistemica; l'eliminazione renale (tramite filtrazione glomerulare) dell'Imipenem da solo è bassa (13%-14%) mentre diventa pari al 65%-75% quando associato alla cilastatina. Eliminazione biliare e fecale molto scarsa.

Indicazioni: Di *prima scelta* in età neonatale per l'azione su tutti i germi responsabili di sepsi in tale epoca (se verranno confermate l'efficacia e l'assenza di effetti collaterali) in attesa dell'antibiogramma per evitare associazioni più temute.

Effetti collaterali: reaz. locali: tromboflebiti, eritema; reaz. di ipersensibilità: rash, prurito, orticaria; reaz. tossico-irritative: gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), neurologiche (attacchi epilettici in soggetti predisposti);

reaz. ematologiche: eosinofilia, leucopenia, trombocitosi, alterazioni delle transaminasi e della bilirubina sierica, positività al test di Coombs diretto, iperazotemia, ipercreatininemia.

Interazioni: effetto sinergico con gli aminoglicosidi (verso gli Enterococchi, *Listeria*) e con le acilureidopenicilline.

Controindicazioni: ipersensibilità al farmaco, gravidanza, allattamento.

Avvertenze: aggiustamento della dose in presenza di insufficienza renale.

Dosaggi e somministrazioni: B > 3 mesi 60-100 mg/kg/die in 4 somministrazioni in infusione ev. Il dosaggio giornaliero complessivo del farmaco non deve superare i 2 g. Attualmente nei bambini al di sotto dei 3 mesi tale dosaggio può essere aumentato.

Considerazioni conclusive: visto lo spettro d'azione del farmaco che interessa sia alcuni Gram + (*Stafilococchi*, *Listeria* e *Streptococchi* di gruppo D) che Gram - responsabili tutti della più grave patologia neonatale, il farmaco, se verranno confermati gli aspetti farmacocinetici, potrebbe costituire il presidio terapeutico di primo impiego evitando associazioni talora inutili e/o tossiche.

CEFUROXIMA AXETIL

Generalità: cefalosporina semisintetica prodotta dall'esterificazione della cefuroxima (cefalosporina di 2° generazione con la presenza di un gruppo metossiminico) che in seguito ad assorbimento orale viene rapidamente idrolizzata a cefuroxima. Indice terapeutico: buono.

Mecc. d'azione: battericida per inibizione del peptidoglicano della parete batterica.

Spettro d'azione: identico a quello della cefuroxima. Comprende germi Gram + (*Streptococchi* A, B, *Viridans*, *Stafilococchi*) *Pneumococchi* e Gram - (*E. coli*, *Haemophilus i.*, *Klebsiella*, *Neisseria g.*, *Proteus m.*, *Salmonelle*, *Shigelle*, *Providencia*); meno attivo su *Serratia*, *Pseudomonas spp*, *Proteus indolo positivo*, *Fusobacterium*; inattivo su *Enterococchi*, *Stafilococchi* meticillino - resistenti, *Listeria m.*, *Campylobacter*, *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*.

Resistenza: buona nei confronti delle comuni betalattamasi e aumentata per la presenza di un gruppo metossiminico sulla catena laterale acilica.

Caratt. farmacocinetiche: Assorbimento: buono per via orale influenzato positivamente dalla presenza di cibo. Legame siero-proteico: 30% - 50%. Emivita: circa 1,2-1,6 ore. Diffusione: buona nei liquidi e tessuti organici; penetra parzialmente ed incostantemente nel LCR a meningi infiammate. Metabolizzazione ed eliminazione: principalmente per via renale tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare (70%-90%).

Indicazioni: Di *prima scelta* nel trattamento orale della patologia respiratoria ambulatoriale che può essere imputata a germi Gram + o Gram -, germi che possono essere resistenti ai composti penicillinici.

Effetti indesiderati: reaz. di ipersensibilità: rash cutanei; reaz. tossico-irritative: gastrointestinali (nausea, diarrea, vomito), neurologiche (cefalea, vertigini); reaz. ematologiche: positività per il test di Coombs, elevazione transitoria degli enzimi epatici. Segnalata la possibilità di colite pseudomembranosa.

Interazioni: con aminoglicosidi: effetto sinergico, ma aumentata nefrotossicità; con probenecid: aumento delle concentrazioni sieriche.

Controindicazioni: ipersensibilità al farmaco.

Avvertenze: nei pazienti con accertata allergia alla penicillina è possibile una sensibilizzazione crociata.

Dosaggi e somministrazioni: B fino a 2 anni: 20-25 mg/kg/die in 2 somministrazioni; B > 2 anni: 20-25 mg/kg/die in 2 somministrazioni (max 500 mg/die).

Considerazioni conclusive: i vantaggi di questo preparato consistono nel fatto che per lo spettro d'azione, per la ridotta sensibilità alle betalattamasi, per la lunga emivita, può rappresentare un farmaco di somministrazione orale in alternativa ai macrolidi, cotrimoxazolo, amoxicillina clavulanato.

ROXITHROMICINA

Generalità: è un macrolide semisintetico a 14 atomi di carbonio derivato dall'eritromicina. Indice terapeutico: buono.

Mecc. d'azione: limitato come quello degli altri macrolidi, comprendente germi Gram + (cocchi e bacilli) e alcuni Gram -. Di particolare interesse clinico l'attività su *Bordetella p.*, *Corynebacterium d.*, *Mycoplasma pn.*, *Listeria m.*, *Legionella*, *Campylobacter*, *Clamidia*. È meno efficace verso *Haemophilus i.*, *Neisseria g.*, *Bacteroides*. Inattivo verso *Enterobacteriacee*, *Pseudomonas*, *Stafilococco* meticillino-resistente, *E. coli*, *Klebsiella*.

Resistenza: prevalentemente di tipo cromosomico come per tutti i macrolidi. Presenta resistenza crociata con l'eritromicina.

Caratt. Farmacocinetiche: Assorbimento: buono per via orale; è stabile a pH acido. Legame siero-proteico: elevato (86%-91%). Emivita: nel bambino è pari a 18 ore circa. Diffusione: buona nei liquidi intracellulari e nei tessuti soprattutto polmonare, tonsillare e nelle sierose. Penetra nelle ossa, nei macrofagi e leucociti più rapidamente dell'eritromicina raggiungendo più elevate concentrazioni nei lisosomi delle cellule fagocitiche. Aumenta l'adesività e la chemiotassi dei leucociti polimorfonucleati. Non passa nel liquor cefalo-rachidiano. Metabolizzazione ed eliminazione: prevalentemente fecal-

le (50%-55%); solo in minima parte è escreto con le urine (7%-8%); il 10%-20% della dose può essere ritrovato nell'aria espirata.

Indicazioni: *Di prima scelta* nel trattamento della pertosse, delle infezioni respiratorie da *Mycoplasma* e *Legionella*, nelle infezioni gravi da *Campylobacter*, nel trattamento collaterale della difterite per eliminare lo stato di portatore, nel trattamento delle infezioni genitali e oculari da *Clamidia*. *Di Seconda scelta* nel trattamento delle infezioni sostenute da germi sensibili alla penicillina G (escluse le infezioni urinarie e quelle del sistema nervoso centrale) in caso di pazienti allergici alla penicillina o su indicazione dell'antibiogramma in caso di resistenza batterica. Nella profilassi della malattia reumatica in pazienti allergici alla penicillina. In associazione con sulfamidici nel trattamento dell'otite media acuta in pazienti allergici alla penicillina.

Effetti indesiderati: reaz. di ipersensibilità: rash cutaneo, febbre, eosinofilia; reaz. tossico-irritative: gastrointestinali (diarrea, nausea, dolori addominali) di minore intensità e frequenza rispetto alla eritromicina.

Interazioni: interferisce molto poco sui livelli sierici della teofillina.

Controindicazioni: ipersensibilità al farmaco.

Avvertenze: consigliata l'assunzione lontano dai pasti o con il latte.

Dosaggi e somministrazioni: Neonati e b. < 1 mese: non consigliato; b > 1 mese: os 5-10 mg/kg/die in 2 somministrazioni.

Considerazioni conclusive: per la migliore efficacia su alcuni ceppi batterici, per la migliore tollerabilità, per la migliore farmacocinetica, per cui può essere somministrato 1-2 volte al dì con conseguente migliore compliance del paziente, per il basso dosaggio, il farmaco deve essere tenuto in considerazione nella pratica pediatrica ambulatoriale.

CEFONICID

Generalità: cefalosporina semisintetica di 2° generazione. Indice terapeutico: buono.

Mecc. d'azione: battericida mediante inibizione della sintesi della parete cellulare.

Spettro d'azione: ampio comprendente cocchi Gram + (compreso lo *Stafilococco a.* produttore di betalattamasi) e alcuni Gram - (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus m.*, *Haemophilus i.*, *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*); risultano poco sensibili: *Listeria m.* e *Branhamella c.*; sono resistenti: *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas spp*, *Bacteroides spp* e fr.

Resistenza: è resistente alle betalattamasi tipo I (cefalosporinasi) prodotte da *Enterobacter cloacae* e agli enzimi inattivanti prodotti da *Bacteroides fr.*; è sensibile alle betalattamasi tipo IV prodotte da *Klebsiella oxytoca*.

Caratt. farmacocinetiche: Assorbimento: buono. Legame siero-proteico:

elevato (98%). Emivita: 4-4,8 ore. Diffusione: diffonde nei tessuti tranne che nel LCR. Metabolizzazione ed eliminazione: non sono stati evidenziati metaboliti del farmaco; l'eliminazione è prevalentemente renale tramite secrezione tubulare (84%-98%); la restante quota è escreta per via biliare.

Indicazioni: Di *prima scelta* in tutti i casi in cui sia necessario ricorrere ad una monoterapia iniettiva giornaliera efficace contro i germi Gram + e Gram - sensibili e nella profilassi chirurgica.

Effetti indesiderati: reaz. locali: tromboflebiti, dolore in sede di iniezione; reaz. di ipersensibilità: febbre, rash cutaneo, prurito; reaz. ematologiche: eosinofilia, leucopenia, positività al test di Coombs, alterazione degli enzimi epatici, iperazotemia, ipercreatininemia.

Controindicazioni: ipersensibilità alle cefalosporine e alla penicillina.

Avvertenze: in gravidanza il farmaco va somministrato solo in caso di effettiva necessità; in presenza di insufficienza renale occorre un aggiustamento della dose.

Dosaggi e somministrazioni: B: ev o im: 50 mg/kg/die in unica somministrazione.

Considerazioni conclusive: poiché la monoterapia offre i vantaggi di una migliore compliance per il paziente con minor rischio di inosservanza della terapia stessa e un minor costo, in considerazione dello spettro d'azione, il farmaco può trovare utile impiego nella patologia pediatrica.

Il continuo sviluppo della antibioticoterapia ha portato al controllo quasi completo della malattia da infezione con una mortalità oggi scesa a circa 4 casi su 100.000 abitanti per i paesi industrializzati.

L'emergenza però di nuovi agenti patogeni e il fenomeno della resistenza batterica crea continui ostacoli al miglioramento e/o al mantenimento di tale risultato nonostante il progresso delle conoscenze microbiologiche e nei rapporti fra strutture chimiche ed azioni biologiche dei chemioantibiotici.

La disponibilità dei suddetti nuovi composti fornisce ulteriori possibilità di intervento e di successo nella lotta alle infezioni particolarmente gravi e sostenute da germi resistenti, anche se la loro pluralità può rendere, qualora manchino adeguate conoscenze, meno semplice la scelta del farmaco per una terapia razionale e mirata.

BIBLIOGRAFIA

TEICOPLONINA

BASSETTI D.: «Chemioterapici anti-infettivi e loro impiego razionale». Lombardo Ed. Roma, 1986, 4° edizione.

CARAMIA G.: «Terapia Antinfettiva Pediatrica». Piccin. Ed. 1983.

DE LALLA F., PRIVITERA G., RINALDI E., ORTISI G., SANTORO D., RIZZADINI G.: «Trattamento della colite pseudomembranosa (CPM) e della diarrea associata a *C. difficile* (CDAD) con Teicoplanina (T)».

16° Congr. Naz. Società Italiana di Chemioterapia, Firenze, marzo 1989.

TARRAL E., JEHL F., TARRAL A., SIMEONI U., MONTEIL M., WILLARD D., GEISERT J.: «Pharmacokinetics of Teicoplanin in children».

J. Antimicrob. Chemother., 21 (suppl. A), 47, 1988.

TERRAGNA A., FERREA G., DANESE A., BERNAREGGI A., CAVENAGHI L., ROSINA R.: «Pharmacokinetics of Teicoplanin in pediatric patients».

Antimicrob. Agents Chemother., 32, 1223, 1988.

TUO P., SILVESTRI G., VALLARINO R., PALLECCHI A.E., BALZARINI C., BRACCO G., MANTERO E., FOSSA S.: «La Teicoplanina in terapia intensiva neonatale».

16° Congr. Naz. Società Italiana di Chemioterapia, Firenze, marzo 1989.

OFLOXACINA

BERGAN T.: «Pharmacokinetics of quinolones. An overview».

Rev. Infec. dis., 10 (suppl. 1), 590, 1988.

GIAMARELLOU H., TSAGARAKIS J.: «Efficacy and tolerance of oral ofloxacin in treating various infections».

Drugs, 34 (suppl. 1), 119, 1987.

MAZZEI T., NOVELLI A., REALI E.F., BALOCCHINI E., BONI S., DE STASIO A., PATRIGNANI G., LUSINI C., PERITI P.: «Farmacocinetica e penetrazione tissutale della oflossacina». *Farmaci e Terapia*, 4, 244, 1987.

NEUMAN M.: «Comparative pharmacokinetic parameters of new systemic fluoroquinolones: a review».

Chemioterapia, 7, 105, 1987.

STUBNER G., WEINRICH W., BRANDS V.: «Study of cerebrospinal fluid penetrability of Ofloxacin».

Infection, 14 (suppl. 4), 250, 1986.

AMPICILLINA-SULBACTAM

BASSETTI D.: «Chemioterapici antinfettivi e loro impiego razionale». Lombardo Ed. Roma, 1986, 4° edizione.

BENSON T.M., NAHATA M.C.: «Sulbactam/Ampicillin, a new beta lactamase inhibitor/beta-lactam antibiotic combination».

Drug Intell. Clin. Pharm., 22, 534, 1988.

FOULDS G., GANS D.J., GIRARD D., WHATT J.L.: «Assays of Sulbactam in the presence of Ampicillin».

Therapeutic Drug Monitoring, 8, 223, 1986.

SCHAAD U.B., GUENIN K., STRAEHL P.: «Single-dose pharmacokinetics of intravenous Sulbactam in pediatric patients».

Rev. Infec. Dis., 8 (suppl. 5), 512, 1986.

SYRIOPOULOU V., BITSIS M., THEODORIDIS C., SAROGLU I., KRİKOS X., TZANETOU K.: «Clinical efficacy of Sulbactam/Ampicillin in pediatric infections caused by ampicillin-resistant or penicillin-resistant organism».

Rev. Infec. Dis. 8 (suppl. 5), 630, 1986.

SUTTON A.M., TURNER T.L., COCKBURN F., MC ALLISTER T.A.: «Pharmacokinetic

study of Sulbactam and Ampicillin administered concomitantly by intraarterial or intravenous infusion in the newborn». *Rev. Infec. Dis.* 8 (suppl. 5), 518, 1986.

IMIPENEM

BÉGUÉ P.C., BARON S., CHALLIER P., FONTAINE J.L., LASFARGUES G.: «Pharmacokinetic and clinical evaluation of Imipenem/cilastatin in children and neonates».

Scand J. Infec. Dis. (suppl. 52), 40, 1987.

FREIJ B.J., McCracken G.H., OLSEN K.D. Jr., THRELCHELD N.: «Pharmacokinetics of Imipenem Cilastatin in neonates».

Antimicrob. Agents Chemother., 27, 431, 1985.

GRUBER W., RENCH M.A., GARCIA PRATS J.A., EDWARDS M.S., BAKER C.J.: «Single-dose pharmacokinetics of Imipenem/Cilastatin in neonates».

Antimicrob. Agents Chemother., 27, 511, 1985.

NALIN D.R., JACOBSEN C.A.: «Imipenem/Cilastatin therapy for serious infections in neonates and infants».

Scand. J. Infec. Dis., (suppl. 52), 46, 1987

WISE R., DONOVAN I.A., LOCKLEY M.R., DRUMM J., ANDREWS J.M.: «The pharmacokinetics and tissue penetration of Imipenem».

J. Antimicrob. Chemother., 18 (suppl. E), 93, 1986.

CEFUROXIME AXETIL

ADAMS D.H., WOOD M.J., FARRELL I.D. «Oral Cefuroxime axetil: clinical pharmacology and comparative dose studies in urinary tract infection».

J. Antimicrob. Chemother., 16, 359, 1985.

CHARSON J.W.K., WATTERS K., TAYLOR M.R.H., KEANE C.T.: «Clinical trial of Cefuroxime axetil in children».

J. Antimicrob. Chemother., 19, 109, 1987.

COOPER T.J., LADUSANS E., WILLIAMS P.E.O., POLYCHRONOPOULOS V., GAYA H., RUDD R.M.: «Comparison of oral Cefuroxime axetil and oral Amoxycillic in lower respiratory tract infections».

J. Antimicrob. Chemother., 16, 373, 1985.

GISBERG C.M., McCracken G.H., PETRUSKA M., OLSON K.: «Pharmacokinetics and bacterial activity of Cefuroxime axetil».

Antimicrob. Agents Chemother., 28, 504, 1985

NEUMAN M.: «Vademecum degli antibiotici ed agenti chemioterapici anti-infettivi».

Marrapese, ed. Roma, 1987, 3ª edizione.

ROXITHROMICINA

BÉGUÉ P., KAFETZIS D.A., ALBIN H., SAFRAN C.H.: «Pharmacokinetics of Roxithromycin in paediatrics».

J. Antimicrob. Chemother., 20 (suppl. B), 101, 1987

BÉGUÉ P., LACOMBE H., COTIN G., CHAVIERE F., CHRETIEN P., SAFRAN C.: «Diffusion of Roxithromycin into tonsillar tissue in children».

Brit. J. of Clinical Practice, 42 (suppl. 55), 78, 1988

BOCCAZZI A., MEZZOPANE A., MEFFEZOLI M., FUSI G., MARETTI M., CORONA F., LAZZARINI A., CAREDDU P.: «Roxithromycin in pediatric age».

Atti Congr. «Bambino: Progetto Salute Traguardi e Prospettive», Ancona, aprile 1989 (comunicazione in corso di stampa).

CHANTOT J.F., BRYSKIER A., GASC. J.C.: «Antibacterial activity of Roxithromycin: a laboratory evaluation».

POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE DEGLI IMMUNOMODULANTI

PAOLO CAREDDU - GUIDO GUIDI

Clinica Pediatrica I° dell'Università degli Studi di Milano

Direzione Scientifica del Laboratorio Scharper - Milano

Gli immunomodulatori o modificatori della risposta biologica (BRMs) sono una serie di sostanze che hanno in comune la capacità di modificare la risposta immunologica o in senso più lato le risposte biologiche.

Come indica la definizione, l'attività di questi farmaci è, almeno per quelli fino ad ora in uso, poco specifica e dipende da molti fattori, in particolare dalla condizione immunologica del soggetto trattato.

Da un punto di vista farmacologico il loro comportamento non segue i modelli comunemente osservati per gli altri farmaci.

La curva dose-risposta non è lineare, ma spesso a campana, indicando che dosi molto basse possono essere attive, mentre dosi elevate possono essere inattive o avere addirittura un effetto in senso opposto.

Un'altra peculiarità di queste sostanze è la loro eterogeneità, evidente a numerosi livelli:

- A) nella struttura
- B) nel meccanismo d'azione
- C) nelle proprietà farmacologiche e tossicologiche.

Come sostanze capaci di potenziare difese immunitarie i BRM trovano un razionale terapeutico nelle immunodeficienze primitive o secondarie.

Le patologie infettive recidivanti possono inoltre rappresentare un campo di applicazione per questi farmaci: spesso infatti una insufficiente capacità di clearance di un agente infettivo è espressione di un difetto più o meno latente nella risposta immunitaria.

La citata non selettività di attività, con coinvolgimento di più funzioni anche con effetti opposti, rende ragione della difficoltà di proporre l'utilizzo mirato e di identificare modelli sperimentali predittivi di attività in patologia umana; in particolare va ricordata la frequente non corrispondenza tra dati nell'animale e tra dati «in vitro» e «in vivo».

DIAGNOSI CLINICA DELL'AIDS NELLA PRIMA INFANZIA

PIER-ANGELO TOVO

*Centro di Immunologia Clinica dell'Infanzia,
Istituto di Clinica Pediatrica, Università di Torino*

La diagnosi di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) pone problemi peculiari nel bambino nato da madre sieropositiva. In particolare possiamo distinguere quattro situazioni che possono richiedere un approccio diagnostico differenziato.

Bambino sieropositivo oltre i 18 mesi di vita. In tal caso il contagio può ritenersi documentato sulla base degli usuali tests umorali (Elisa e Western blot), indipendentemente dalla presenza o meno di sintomatologia specifica.

Bambino sieropositivo, sintomatico, con meno di 18 mesi. La presenza di una sintomatologia caratteristica, unita alle tipiche alterazioni immunologiche evocate dall'infezione da HIV, quali ipergammaglobulinemia e inversione del rapporto T4/T8, rende possibile anche in questa circostanza una diagnosi immediata, anche se la sieropositività può essere sostenuta dagli anticorpi acquisiti durante la gravidanza.

Presupposto indispensabile risulta ovviamente il riconoscimento delle varie manifestazioni cliniche imputabili al virus. L'ampio spettro di disturbi riscontrabili in questi pazienti è oggi sufficientemente definito e ha condotto a un sistema di classificazione, proposto nel 1987 da parte dei Centers for Disease Control di Atlanta, universalmente adottato. I dati emersi dal «Registro Italiano per l'infezione da HIV in età pediatrica» hanno inoltre permesso di delineare la frequenza dei singoli disordini e di stabilirne il possibile significato prognostico.

La pressoché totalità dei pazienti presenta manifestazioni cliniche aspecifiche (P2A, secondo i CDC). Pressoché costante è il riscontro di epato-splenomegalia e/o linfopatia diffusa. In circa la metà dei casi è presente arresto dell'accrescimento o diarrea ricorrente. Alquanto frequente è anche il rilievo di febbre persistente, spesso ad etiologia indeterminata. Talora si osserva parotite cronica o recidivante.

Sono questi, di solito, i sintomi d'esordio della malattia, che non rappresentano di per sé un indice prognostico sfavorevole, perlomeno, a tempi brevi. Vanno piuttosto considerati come un primo stadio nel decorso clinico dell'infezione.

In più del 20% dei pazienti compaiono disturbi neurologici di varia entità (P2B, secondo i CDC). Si assiste alla perdita o al mancato sviluppo delle maggiori acquisizioni psicomotorie, con comparsa precoce di ipotonia e ri-

flessi patologici. A questi si associano spesso disturbi motori simmetrici e progressivi, che possono evolvere verso una tetraparesi spastica, mentre più raro è il rilievo di paralisi extrapiramidale. La deambulazione è spesso compromessa, con andatura atassica. L'alterato sviluppo cerebrale causa talora microencefalopatia e/o atrofia cerebrale. La capacità intellettiva può essere coinvolta anche in forma grave, più frequenti tuttavia sono i deficit del linguaggio espressivo.

L'evoluzione della forma è variabile, ma tendenzialmente progressivo, con tipici momenti di acuzie alternati ad altri di stabilizzazione della sintomatologia. In alcuni bambini si osserva un decorso rapidamente fatale, che spesso è però sostenuto da infezioni secondarie o neoplasie.

I disturbi neurologici sono per lo più correlati al grado di immunodeficienza, ma possono manifestarsi anche indipendentemente da essa; nell'insieme la loro comparsa è comunque un fattore prognostico negativo.

Alquanto frequente, specie nei bambini più grandicelli, è una polmonite interstiziale linfoide (P2C, secondo i CDC) caratterizzata da un infiltrato bilaterale, costituito da linfociti e plasmacellule, che acquista alla radiografia un aspetto nodulare propagantesi verso la periferia. La forma ha un decorso cronico a lenta evoluzione, parzialmente influenzato dalla terapia cortisonica.

Per quanto riguarda le malattie infettive che si sviluppano in seguito allo stato di immunodeficienza (P2D, secondo i CDC), vengono distinte tre categorie: D1, che include i tipici germi opportunistici responsabili delle forme di AIDS conclamata, D2, che include pazienti che abbiano presentato due o più infezioni batteriche nell'arco di due anni e D3, che raggruppa altre forme infettive, come mughetto persistente o infezioni erpetiche ricorrenti. La prognosi è più severa nel primo rispetto al secondo gruppo e in questo rispetto al terzo.

Raro (2%) è per il momento il rilievo di neoplasie nei bambini (P2E, secondo i CDC), per lo più rappresentate da linfomi.

In circa il 40% dei pazienti si manifestano altre malattie associate all'HIV (P2F, secondo i CDC), quali epatite, disordini ematologici (anemia, piastrinopenia e, raramente, neutropenia), malattie dermatologiche, nefropatia e cardiopatia. L'andamento di queste forme, la cui patogenesi non è ancora sufficientemente chiarita, è variabile. Si può assistere a un decorso cronico oppure a miglioramenti e risoluzioni con possibili ricadute. Questi disordini rappresentano comunque un indice del progredire dell'infezione rispetto allo stadio P2A.

Va sottolineato che l'esordio della sintomatologia è per lo più precoce, mediamente intorno ai 3-4 mesi di vita, anche se esistono casi ad insorgenza tardiva, oltre i 3 anni. La comparsa di manifestazioni cliniche nei primissimi mesi di vita è un fattore prognostico negativo.

Bambino sieropositivo, asintomatico, al di sotto dei 18 mesi. È questa la condizione in cui lo stabilire o l'escludere lo stato di infezione può risultare particolarmente problematico, per cui, salvo l'ausilio di metodiche appropriate, la diagnosi di infezione rimane indeterminata (PO, secondo i CDC).

Gli anticorpi materni passivamente acquisiti durante la vita intrauterina tendono infatti a scomparire dal circolo verso i 12 mesi, ma in alcuni casi possono persistere sino ai 18. Ciò rende inattendibile il riscontro di sieropositività nelle precedenti epoche di vita.

In analogia ai metodi diagnostici impiegati per altre infezioni congenite si è ricercata la presenza di IgM specifiche, ma le tecniche adottate si sono rilevate scarsamente sensibili. In alcuni casi il contagio è stato documentato dalla comparsa di neo-anticorpi verso gli antigeni virali. Questi sono stati evidenziati attraverso la presenza di nuove bande in indagini ripetute al Western Blot o tramite la diversa distribuzione nell'ambito delle sottoclassi di IgG degli anticorpi materni rispetto a quelli prodotti dal lattante.

Un'alternativa migliore per dimostrare la sintesi endogena di anticorpi specifici è lo studio «in vitro» della loro produzione da parte dei linfociti circolanti. Anche questa metodica non è comunque esente da possibili false negatività e, soprattutto, da false positività.

Per ovviare agli inconvenienti dei tests umorali si è ricorsi a metodiche in grado di svelare direttamente la presenza del virus. Fra queste la più semplice risulta la ricerca dell'antigene p24 nel siero dei soggetti a rischio. Il limite è rappresentato dal fatto che mentre è frequente rilevarne la positività in bambini sintomatici, specie in fase avanzata di malattia, la sensibilità del metodo si riduce nettamente in bambini infetti, asintomatici.

Risultati migliori ha fornito nelle nostre mani la ricerca di antigeni virali sui linfociti circolanti tramite l'impiego di anticorpi monoclonali fluoresceinati diretti verso gp120 e p24. Più indaginose risultano la determinazione della transcriptasi inversa, peraltro talora negativa anche in soggetti infetti, e l'ibridizzazione in situ. Molto sensibile risulta invece la tecnica della «polimerase chain reaction» (PCR), in grado di identificare, dopo adeguata amplificazione del genoma e sonde mirate, anche il virus integrato. Al momento non è però ancora applicabile su larga scala.

Bambino sieronegativizzato. Un bambino sano, sieronegativizzatosi dopo la scomparsa degli anticorpi materni, che non mostri anomalie immunologiche può, anche a detta dei CDC, essere considerato come non infetto. Per quanto questa definizione rimanga valida, l'impiego delle suddette metodiche, in grado di rilevare direttamente la presenza del virus, ha dimostrato in modo inequivocabile che alcuni bambini sieronegativi risultano per la verità infetti. La percentuale di questi soggetti rimane sconosciuta, così come lo è il meccanismo responsabile della mancata risposta anticorpale.

Anche se le segnalazioni aneddotiche in letteratura fanno pensare a un'evenienza eccezionale, la nostra esperienza in proposito è meno ottimistica. Indipendentemente dalla prevalenza effettiva di questi casi, rimane la necessità di seguire nel tempo anche bambini sieronegativizzati, specie qualora l'esclusione dell'infezione si basi solo su tests umorali o la ricerca dell'antigene p24 in circolo.

Conferenze / Lectures

Presidenti: **E. Cheli (Modena)**
 D. Bassetti (Verona)

NEW STRATEGIES IN ANTIBIOTIC USE

J.D. WILLIAMS

*Department of Medical Microbiology,
The London Hospital Medical College, London, UK*

Several questions will be raised as to the future therapy of children.

What are the influences of antibiotic resistance on treatment of community-acquired infections in children? Examples quoted will include beta-lactamase-producing *H. influenzae* and penicillin-resistant pneumococci. One strain of beta-lactamase-producing meningococci has been isolated in Spain. The significance of this for treatment of meningitis will be discussed. Enterotoxin-producing *Esch. coli* are frequently resistant to several antibiotics including chloramphenicol. Diarrhoeal disease causes many deaths particularly in the Third World, but also in developed countries.

Should antibiotics be used to treat diarrhoeal disease? Standard teaching is that antibiotics have little or no effect on diarrhoeal disease. However, recent studies with quinolones suggest this teaching should be re-appraised. Presumed toxicity of antibiotics in children based upon animal studies often limits the range of agents available for treatment. Weighing the relative risks of toxicity with the benefits of treatment is a difficult process but will need to be addressed if treatment of infections in children is to be optimised.

How can antibiotic therapy be simplified? In adult practice much effort is placed on providing simple oral regimens with minimal therapy. People now expect antibiotics not only to be effective but also to be easy to take and free from side effects. In children two examples will be given of current changes in therapy. Firstly, the treatment of recurrent *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and secondly, the attempts to develop macrolides with no ill effect on the gastrointestinal tract.

ANTIBIOTICI E IMMUNITÀ

G.R. BURGIO, G.L. MARSEGLIA

Clinica Pediatrica dell'Università di Pavia

I rapporti fra antibiotici e immunità possono essere visti secondo una duplice ottica. La prima (al limite elementare e assai semplice) considera l'antibiotico come una molecola estranea per se stessa e quindi possibilmente evocatrice di movimenti immunologici. Particolarmente note, in questo senso, sono le reazioni associate alla sensibilizzazione alla penicillina ed ai suoi metaboliti nelle loro eterogenee manifestazioni cliniche.

La seconda, biologicamente più complessa, considera invece le interferenze *positive* o *negative* suscitate dall'impatto degli antibiotici col sistema immunitario sia verso le sue componenti di specificità che verso quelle aspecifiche. Gli antibiotici interagiscono infatti con diverse funzioni del sistema immunitario secondo modalità molteplici e per molti versi sconosciute, modificando fundamentalmente la storia naturale delle infezioni e di conseguenza anche la relativa risposta immunitaria dell'ospite. Sulla stregua di osservazioni cliniche e di laboratorio ci limitiamo a ricordare l'effetto inibitorio della rifampicina sulla blastizzazione dei linfociti umani stimolati con mitogeni o il possibile effetto stimolante esercitato da alcuni macrolidi sulla funzionalità granulocitaria. Va comunque ricordato che, l'attività sul sistema immunitario dei chemioantibiotici *in vivo* è legata, rispetto a quella *in vitro*, a numerose ulteriori variabili, ciò che rende estremamente difficile una uniforme ed obiettiva valutazione. Infine è necessario sottolineare come l'integrità del sistema immunitario e quindi un'efficace reazione nei confronti dell'agente patogeno sia una condizione indispensabile per la riuscita di ogni terapia antibiotica; la somministrazione di un chemioantibiotico, per quanto dotato di attività intrinseca, non fornisce garanzia di successo se la componente immunitaria dell'ospite è compromessa come ad esempio nei soggetti affetti da immunodeficienze congenite o acquisite.

3^a SESSIONE

3rd Session

Tavola Rotonda / *Round Table*

Traguardi e prospettive in ambito preventivo
Goals and prospects in the field of prevention

Presidenti: **C. Imperato** (Roma)
 G. Bona (Torino)

Coordinatore: **P. Careddu** (Milano)

TREATMENT OF GENETIC DISEASES: PAST EXPERIENCES AND FUTURE PROSPECTS

R.J. DESNICK, PH.D., M.D.

*Arthur J. and Nellie Z. Cohen Professor of Pediatrics and Genetics
Chief, Division of Medical and Molecular Genetics
Mount Sinai School of Medicine
New York, NY*

During the past decade, considerable attention has focused on strategies for the treatment of inherited metabolic diseases (Table). Current efforts to treat these disorders are directed toward the improvement of metabolic manipulation techniques, further development of enzyme replacement and enzyme manipulation strategies, and the evaluation of bone marrow transplantation for the correction of selected disorders. Recent attention has focused on the potential therapeutic application of recombinant DNA technology. Theoretically, the ideal cure for these inherited diseases would be the insertion of the normal segment of DNA coding for the synthesis of a functional gene product. Rapid developments in recombinant DNA technology and gene transfer methodology have proved the potential for therapeutic endeavors at the level of the primary defect, or «gene therapy». This presentation will discuss the present status and future prospects for the treatment of inherited metabolic disorders using recombinant DNA techniques for the production of human biologicals for replacement therapy and for somatic cell gene therapy.

Strategies for the Treatment of Inherited Metabolic Diseases

Metabolic Manipulation

Dietary restriction
Substrate depletion techniques
Chelation/enhanced excretion
Plasmapheresis/affinity binding
Surgical bypass procedures
Metabolic inhibition
Product replacement

Gene Product Therapy

Cofactor supplementation
Enzyme induction
Allotransplantation
Enzyme replacement therapy

Gene Therapy

Production of human gene products
Gene replacement

Preventive Therapy

Heterozygote screening
Genetic counseling
Prenatal diagnosis

Production of Human Biologicals:

Recombinant DNA technology has provided the ability to produce human biologicals of therapeutic importance. It is first necessary to isolate the full-length cDNA encoding the therapeutic protein. Then the cDNA can be inserted into an expression vector for the production of large amounts of the protein. A variety of expression vectors have been elegantly constructed for the production of proteins in *E. coli*, yeast, baculovirus-infected insect cells and mammalian cells. Basically, these expression vectors are designed to facilitate insertion of the cDNA into a position behind a promoter, a powerful DNA sequence which is responsible for the initiation of transcription of the inserted cDNA sequence. Clearly, this technology should permit the production of any human protein. Notable proteins currently being produced commercially include human insulin, growth hormone, interleukin-2, somatomedin, tissue plasminogen activator and erythropoietin. Efforts are underway to express human Factor VIII for the treatment of hemophilia A (without the risk of infection by HIV or non-A, non-B hepatitis virus) as well as a variety of enzymes for the evaluation of enzyme replacement therapy in selected disorders (e.g., Gaucher and Fabry diseases). Thus, the ability to produce large quantities of any protein as a biological will not only have a major impact on genetic diseases, but also will be useful in a variety of areas including industry, agriculture and animal husbandry.

Somatic Cell Gene Therapy:

The insertion of genes into somatic cells, particularly those with primary disease pathology, is the goal of somatic cell gene therapy. The normal

gene must gain access to the cell nucleus for stable integration into the host chromosome and for the regulated expression of the desired gene product. In this way, the exogenous genes are inserted only into the somatic cells of the patient without the possibility of being transmitted through the germ-line. Thus, therapy is limited to the diseased individual.

Investigators have modified the retrovirus for use in gene therapy. Experience to date with retroviral systems have demonstrated their ability to insert and express foreign genes in mammalian cells including cultured bone marrow, fibroblasts and hepatocytes. Current efforts are directed to evaluate the effectiveness of retroviral-mediated gene transfer in mice. The approach for *in vivo* gene therapy, trials in animal models and candidate human diseases will be discussed.

LE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE: NUOVE PROSPETTIVE DI PREVENZIONE E TERAPIA MOLECOLARE

L.D. NOTARANGELO, M. DUSE, G. VERTUA, A. G. UGAZIO

Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Brescia

Le immunodeficienze primitive sono costituite da un gruppo eterogeneo di malattie congenite caratterizzate da alterazioni strutturali e/o funzionali delle varie componenti del sistema immunitario. La definizione nosografica delle immunodeficienze primitive, iniziata nel 1952 con la identificazione da parte di O. Bruton della agammaglobulinemia legata al sesso, si è arricchita notevolmente nel corso degli ultimi trenta anni, parallelamente all'aumentare delle nostre conoscenze in merito all'organizzazione strutturale del sistema immune. Si può anzi affermare che proprio le immunodeficienze primitive, rappresentando mirabili ed importanti «*experimenta naturae*», hanno accelerato e stimolato il progredire di tali conoscenze di base.

Come è ovvio, tale crescita del patrimonio culturale si è — in tempi diversi — sostanziata grazie all'apporto di tecnologie diverse. Pertanto, ad una fase iniziale caratterizzata soprattutto dal riconoscimento delle immunodeficienze cosiddette umorali (e dell'attività biologica delle immunoglobuline), ha fatto seguito un periodo in cui lo sviluppo di sistemi di colture cellulari in vitro e la produzione di reagenti specifici (anticorpi policlonali e monoclonali) per la caratterizzazione di antigeni cellulari hanno consentito una migliore identificazione nosologica delle immunodeficienze cellulari e di quelle combinate. L'applicazione di tali tecnologie allo studio delle immunodeficienze ha senza dubbio favorito lo sviluppo delle nostre conoscenze in tema di differenziazione ed ontogenesi del sistema immunitario, cooperazione cellulare, sottopopolazioni linfocitarie, ecc.

Gli ultimi dieci anni sono stati contrassegnati da importanti e numerosi progressi nelle tecnologie di analisi molecolare, con conseguente ampliamento delle conoscenze in merito alla struttura ed alla regolazione dell'espressione dei geni. Per la prima volta, dunque, ci troviamo nella condizione per cui l'affinamento delle conoscenze in tema di immunodeficienze primitive deriva direttamente da un radicale mutamento nelle tecnologie disponibili; non solo, ma si è anche reso possibile indagare ciò che ancora non si conosce, o non si conosce a sufficienza: è così che negli ultimi cinque anni sono stati prodotti lavori importanti in merito alla regolazione dell'espressione dei geni delle immunodeficienze, senza che di tali geni si conosca la struttura o il ruolo biologico.

La rilevanza dell'impatto delle tecnologie molecolari è ulteriormente sottolineata dalla prospettiva, che assume sempre maggiore concretezza, di intervenire direttamente sul genoma, inserendo sequenze normali di geni che possano supplire a difetti funzionali geneticamente ereditati. Proprio le immunodeficienze - ed in particolare una di esse, il deficit di adenosindeamminasi - rappresentano i candidati ideali per i primi tentativi di terapia genica. È proprio sui progressi nell'analisi molecolare delle immunodeficienze primitive che intendiamo maggiormente soffermarci, sottolineando al contempo i contributi che ne sono derivati ai fini di un migliore inquadramento diagnostico ed in vista di un più razionale ed ottimale trattamento terapeutico.

L'analisi genetica delle immunodeficienze primitive: localizzazione ed espressione dei geni

Uno degli impulsi maggiori alla caratterizzazione delle basi genetiche delle immunodeficienze primitive è senza dubbio venuto dalla definizione di «mappe genetiche», basate sull'impiego di sonde di DNA che riconoscono regioni polimorfiche. L'analisi dei polimorfismi di lunghezza dei frammenti di restrizione, e del «linkage» tra sonde di DNA e immunodeficienze, ha così consentito di stabilire che alcune di tali sonde riconoscono regioni cromosomiche strettamente vicine ai geni responsabili delle immunodeficienze primitive. Tale compito è risultato più facile nel caso delle immunodeficienze legate al sesso, in quanto per il cromosoma X erano disponibili mappe genetiche più dettagliate; inoltre, nell'ambito delle immunodeficienze legate al sesso, i risultati più significativi sono stati ottenuti per quelle malattie che, pur nella loro rarità, sono comunque relativamente più frequenti, ed hanno quindi offerto un maggior numero di famiglie analizzabili. In ogni caso, è stato possibile, con diverso grado di attendibilità, «mappare» i geni di tali immunodeficienze sul cromosoma X. Un simile approccio è stato più recentemente applicato anche ad altre immunodeficienze, a trasmissione autosomica recessiva, come l'atassia-telangectasia; anche in questo caso, gli sforzi sono stati coronati da un importante successo, in quanto, almeno per la variante più frequente di tale malattia, è stato possibile localizzare il gene sul cromosoma 14.

Ma la rilevanza di tali acquisizioni non si esaurisce nella pur importante maggiore definizione del substrato genetico; al contrario, si aprono importanti prospettive di diagnosi precoce (anche prenatale), almeno per quelle immunodeficienze per le quali maggiore è il «linkage» con le sonde polimorfiche di DNA.

Tali sonde possono infatti in tali famiglie «a rischio» essere utilizzate come marcatori di malattia, consentendo in tal modo sia una diagnosi precoce di malattia, sia la dimostrazione di uno stato di portatore (altrimenti spesso non evidenziabile né su base clinica né con impiego di altri test di laboratorio). Più in particolare, è oggi possibile effettuare diagnosi di malat-

tia o di stato di portatore con impiego degli RFLP nella agammaglobulinemia legata al sesso e nella malattia granulomatosa cronica; è verosimile che, nel giro di due-tre anni, siano disponibili dati attendibili che consentiranno analogo approccio per la sindrome di Wiskott-Aldrich e per la immunodeficienza combinata e severa legata al sesso. Certamente, parallelamente ad una più estesa applicazione di tale tecnologia all'analisi delle immunodeficienze primitive, risulteranno importanti le ulteriori acquisizioni di sonde di DNA in linkage con le malattie: infatti il grado di attendibilità della diagnosi è molto maggiore se si dispone di una serie di sonde utili, che mappino sui due lati opposti del cromosoma rispetto al gene della immunodeficienza.

L'estensivo lavoro già svolto ha inoltre consentito di valutare — almeno nel caso di alcune immunodeficienze legate al sesso — in quali linee cellulari vengano espressi i geni responsabili dello stato di malattia. Tale analisi si basa sulla dimostrazione di una inattivazione preferenziale (non-random) del cromosoma X che reca il gene mutato in diverse linee cellulari derivate da portatrici obbligate. La rilevanza biologica di tale acquisizione è notevole: si è infatti in tal modo in grado di valutare caratteristiche biologiche pertinenti a geni di cui non si conosce la struttura né la funzione, e per i quali spesso la stessa localizzazione cromosomica è tuttora maldefinita. Come ovvia conseguenza, anche in questo caso le immunodeficienze primitive si prestano a rappresentare mirabili «*experimenta naturae*» per lo studio dei meccanismi fini di regolazione dell'espressione di geni fondamentali per una corretta differenziazione e maturazione delle cellule del sistema immunitario.

Un ulteriore, importante progresso è stato rappresentato dalla definizione (sequenziazione) di alcuni geni responsabili di immunodeficienze primitive: è il caso dell'adenosindeaminasi, della nucleosidefosforilasi e della catena B del citocromo b245 (responsabile, quest'ultimo, della malattia granulomatosa cronica). Alcune di queste acquisizioni sono state rese possibili grazie a tecnologie molecolari innovative (come per il citocromo b). In ogni caso, il dato più rilevante in prospettiva terapeutica è rappresentato dal fatto che possedere la sequenza esatta del gene costituisce il primo, e necessario, requisito per potere pensare di inserire una copia normale del gene in cellule che ne albergano varianti patologiche: in altre parole, si pongono le basi per la cosiddetta «terapia genica».

La terapia genica: realtà e prospettive

Sarebbe storicamente (ma anche prospetticamente) scorretto trattare della terapia genica, senza almeno accennare allo sviluppo delle tecniche di trapianto di midollo osseo, che hanno già oggi, in numerosi casi, consentito di curare altre forme di immunodeficienza primitiva mediante l'innesto di precursori in grado di determinare una completa ricostituzione immunologica nell'ospite. A tale importante tecnologia si fa spesso riferimento sotto la de-

nominazione di «ingegneria cellulare», volendo alludere alla manipolazione di cellule, ed in contrapposizione alla «ingegneria genetica», che si basa sulla manipolazione diretta del corredo genetico.

Ma in realtà risulta sempre più evidente che le due tecnologie, lungi dall'essere contrapposte, rappresentano una complementazione ideale in vista, appunto, della terapia genica.

Infatti, il trapianto di midollo risulta spesso di non facile applicazione (e comunque di dubbia utilità) in quei casi per i quali non esistano donatori compatibili, e ciò nonostante i progressi che sono stati compiuti negli ultimi anni relativamente agli schemi di trattamento da impiegare nel caso di trapianto di midollo da donatore non compatibile. Inoltre, esiste una serie di immunodeficienze primitive (come il deficit di adenosindeaminasi e la sindrome del linfocita nudo) che si rivelano particolarmente resistenti al trattamento con trapianto di midollo, anche allorquando si dispone di donatori perfettamente compatibili.

D'altra parte la terapia genica si pone in prospettiva come trattamento preferenziale nel caso di alcune immunodeficienze per varie ragioni. La tecnica, che prevederebbe il prelievo di cellule midollari dal paziente, il loro trattamento *in vitro* con transfezione della variante normale del gene ed il successivo reinnesto nell'ospite rappresenta, dal punto di vista del trapianto, un esempio di trapianto autologo, scevro quindi da tutti i problemi legati a reazioni immunitarie da incompatibilità HLA, quali si riscontrano nel caso di trapianti allogenici. Inoltre una ovvia limitazione della terapia genica (ed in qualche modo anche del trapianto di midollo) sarebbe costituita dalla necessità di disporre di cellule-bersaglio nelle quali la mancata espressione del gene condiziona lo stato di malattia; tali cellule, perché una terapia genica sia proponibile, dovrebbero essere facilmente prelevabili e manipolabili. Anche in questo senso le immunodeficienze primitive rappresentano un modello ideale, in quanto sono colpite cellule del sistema ematopoietico, ed il prelievo di midollo fornisce adeguate quantità di cellule-bersaglio manipolabili *in vitro*.

Con tali premesse, l'immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosindeaminasi rappresenta di fatto il candidato ideale in vista della terapia genica. Si tratta infatti di una malattia letale, per la quale tutti i protocolli terapeutici correntemente in uso (compreso il trapianto di midollo) non risultano pienamente soddisfacenti. Inoltre, è nota la sequenza del gene che codifica per l'enzima adenosindeaminasi; di tale gene sono state prodotte numerose copie inserite in svariati «veicoli», al fine di valutare l'efficienza di transfezione e di trascrizione nelle cellule-bersaglio. Infine, è possibile monitorare *in vivo* la trascrizione del gene transfettato, attraverso il dosaggio dell'attività enzimatica e la valutazione della riduzione dei metaboliti tossici; una ulteriore importante osservazione è rappresentata dal fatto che presumibilmente non è necessario pervenire ad una efficienza di trascrizione del 100%,

in quanto è noto che i portatori eterozigoti di tale immunodeficienza sono perfettamente sani, pur avendo livelli di attività enzimatica intermedi, e spesso anche molto bassi.

Non stupisce quindi che numerosi laboratori abbiano, nel corso degli ultimi sei-sette anni, intrapreso studi dapprima di base, ed ora su modelli animali, in vista dell'effettuazione della terapia genica per una malattia pur così rara. Abbiamo pertanto ottenuto vettori retrovirali ottimali per transfettare il gene dell'ADA; si sono acquisiti importanti dati in merito all'efficienza di trasfezione di varie cellule-bersaglio, con particolare riferimento a cellule staminali midollari, che presumibilmente costituiscono i veicoli ideali in vista del trapianto. Anche i primi esperimenti nell'animale (ed in particolare nei primati) hanno offerto spunti interessanti, dimostrando che, almeno transitoriamente, la trasfezione del gene in cellule midollari ed il loro successivo trapianto ha determinato una effettiva trascrizione del gene nell'ospite.

Molto tuttavia resta ancora da fare: le basi biologiche necessitano di maggiore caratterizzazione, specie per quanto attiene all'ottimizzazione dell'efficienza di trasfezione; occorre sviluppare tecniche più adeguate di arricchimento in cellule staminali a partire da popolazioni midollari; infine, gli stessi meccanismi di regolazione *in vitro* ed *in vivo* del gene ADA transfettato risultano ancora poco chiari e dovranno necessariamente essere approfonditi. Ma, pur con questi limiti, di fronte all'osservazione che su questo specifico tema è in atto un importante processo di cooperazione scientifica internazionale, è legittimo attendersi che la terapia genica rappresenti un obiettivo sempre più vicino, e nel contempo solo la prima tappa verso una più corretta e completa terapia anche di altre immunodeficienze primitive.

IMMUNIZATIONS: EPIDEMIOLOGIC AND PUBLIC HEALTH ASPECTS

JAMES D. CHERRY, M.D.
Professor of Pediatrics
Chief Pediatric Infectious Diseases
Department of Pediatrics
Ucla Medical Center
Los Angeles - CALIFORNIA

I. Introduction

A. Immunizations are the best buy in medicine today

The Approximate Number of Cases and Deaths
Related to selected diseases in the United States
Prior to the general use of specific vaccines
Compared with the present era

<u>Disease</u>	<u>Past</u>		<u>Present Era</u>	
	<u>Cases/Yr</u>	<u>Deaths/Yr</u>	<u>Cases/Yr</u>	<u>Deaths/Yr</u>
Diphtheria	30,000	2,800	—	—
Pertussis	191,000	4,000	4,195	7
Tetanus	—	900	64	20
Poliomyelitis	39,000	1,900	3	—
Smallpox	110,000	500	—	—
Measles	425,000	400	6,282	1
Mumps	152,000	25	7,790	1
Rubella	48,000	24	551	1

B. The key to a successful immunization program is a true and perceived favorable benefit/risk ratio.

II. Vaccines available in the United States

A. Vaccines recommended for routine immunization

1. Diphtheria (toxoid)
2. *Haemophilus influenzae* type B vaccine (conjugate vaccine)
3. Mumps (live attenuated virus)
4. Pertussis (killed whole *Bordetella pertussis*)
5. Polio (inactivated or live attenuated virus)
6. Rubella (live attenuated virus)
7. Measles (live attenuated virus)
8. Tetanus (toxoid)

B. Vaccines recommended for selected individuals

1. Anthrax (adsorbed concentrate of protective antigen of *Bacillus anthracis*)
2. BCG (live attenuated *Mycobacteria bovis*)
3. Cholera (inactivated suspension of strains of *Vibrio cholera*)
4. Hepatitis B (inactivated antigen purified from plasma of hepatitis B carriers)
5. Influenza (inactivated virus)
6. Meningococcal vaccine (capsular polysaccharide)
7. Plague (inactivated *Yersinia pestis*)
8. Pneumococcal vaccine (capsular polysaccharides of virulent *Streptococcus pneumoniae*)
9. Rabies (inactivated virus)
10. Typhoid (inactivated *Salmonella typhi*)
11. Yellow fever (live attenuated virus)

III. Patient Information

A. Parents (and patients of responsible age) should be fully informed

1. What is being given
2. The rationale
3. Possible reactions

B. Parents should be questioned about:

1. Concurrent illness
2. Previous immunization reactions

C. Parents should be:

1. Given directions regarding adverse reactions
2. Encouraged to report reactions

IV. General Untoward Effects of Vaccines

A. Local reactions

1. Swelling and tenderness up to 4 or 5 cm
2. Massive with edema, redness, and tenderness; whole arm

B. Systemic reactions

1. Febrile responses - 48 hrs
2. Modified illness
3. Immunologic events?

C. Fainting

D. Allergic reactions

V. General Contraindication for Vaccination

A. Acute febrile illness

B. Immunosuppressive therapy and immunodeficiency disorders

C. Recent (within 3 mos.) immune globulin, plasma or blood administration

D. Prior allergic reaction to same or a related vaccine

VI. Schedule for Active Immunization of Normal Infants and Children

From: Report of the Committee on Infectious Diseases
(Red Book), Am. Acad. Peds., 21st edition, 1988

**Recommended Schedule for Active Immunization of
Normal Infants and Children***

Recommended Age	Immunization(s)†	Comments
2 mo.	DTP, OPV	Can be initiated as early as age 2 wk in areas of high endemicity or during epidemics
4 mo.	DTP, OPV	2-mo. interval desired for OPV to avoid interference from previous dose
6 mo	DTP	A third dose of OPV is not indicated in the U.S. but is desirable in geographic areas where polio is endemic
15 mo.	Measles mumps rubella (MMR)	MMR preferred to individual vaccines; tuberculin testing may be done at the same visit (see Tuberculosis, page 431)
18 mo.	DTP ‡ § OPV, II PRP-D	See footnotes
4-6 yr	DTP, ¶ OPV	At or before school entry
14-16 yr	Td	Repeat every 10 yr throughout life

* For all products used, consult manufacturer's package: insert for instructions for storage, handling, dosage, and administration. Biologics prepared by different manufacturers may vary, and package inserts of the same manufacturer may change from time to time. Therefore, the physician should be aware of the contents of the current package insert.

† DTP = diphtheria and tetanus toxoids with pertussis vaccine; OPV = oral poliovirus vaccine containing attenuated poliovirus types 1, 2 and 3; MMR = live measles, mumps, and rubella viruses in a combined vaccine (see text for discussion of single vaccines versus combination); PRP-D = *Haemophilus b* diphtheria toxoid conjugate vaccine; Td = adult tetanus toxoid (full dose) and diphtheria toxoid (reduced dose) for adult use.

‡ Should be given 6 to 12 months after the third dose.

§ May be given simultaneously with MMR at age 15 months.

¶ May be given simultaneously with MMR at 15 months of age or at any time between 12 and 24 months of age.

¶ Up to the seventh birthday.

Recommended Immunization Schedule for Children not Immunized in first year of life

Recommended Time	Immunization(s)†	Comments
<i>Less than 7 years old</i>		
First visit	DTP, OPV, MMR	MMR if child \geq 15 mo. old; tuberculin testing may be done at same visit (see Tuberculosis, page 431)
Interval after first visit: 1 mo.	PRP-D	For children aged 18-60 mo.; can be given concurrently with DTP (at separate sites) and other vaccines*
2 mo. 4 mo.	DTP, OPV DTP	
10-16 mo.	DTP, OPV	A third dose of OPV is not indicated in the U.S. but is desirable in geographic areas where polio is endemic
4-6 yr. (at or before school entry)	DTP, OPV	OPV is not given if third dose was given earlier DTP is not necessary if the fourth dose was given after the fourth birthday; OPV is not necessary if recommended* OPV dose at 10-16 mo. following first visit was given after the fourth birthday
10 yr later	Td	Repeat every 10 yr throughout life
<i>7 years old and older</i>		
First visit	Td, OPV, MMR	Repeat every 10 yr throughout life
Interval after first visit: 2 mo.	Td, OPV	
8-14 mo.	Td, OPV	
10 yr later	Td	

*The initial three doses of DTP can be given at 1 - to 2 - month intervals; so, for the child in whom immunization is initiated at age 24 months or older, one visit could be eliminated by giving DTP, OPV, and MMR at the first visit; DTP and PRP-D at the second visit (1 month later); and DTP and OPV at the third visit (2 months after the first visit). Subsequent DTP and OPV 10 to 16 months after the first visit are still indicated. PRP-D, MMR, DTP, and OPV can be given simultaneously at separate sites if return of vaccine recipient for future immunizations is doubtful.

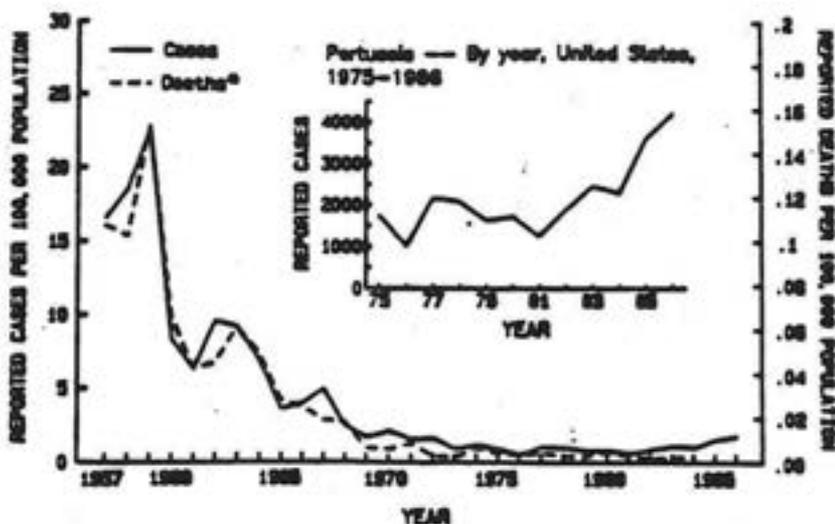
From: Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book), Am. Acad. Peds., 21st edition, 1988.

VII. Specific Vaccines

A. Pertussis

1. Incidence and deaths from disease

PERTUSSIS (whooping cough) - By year, United States, 1967-1986



* Data not available for 1985-86.

From: Morbid. Mortal. Weekly Rep. 35: 31, 1987.

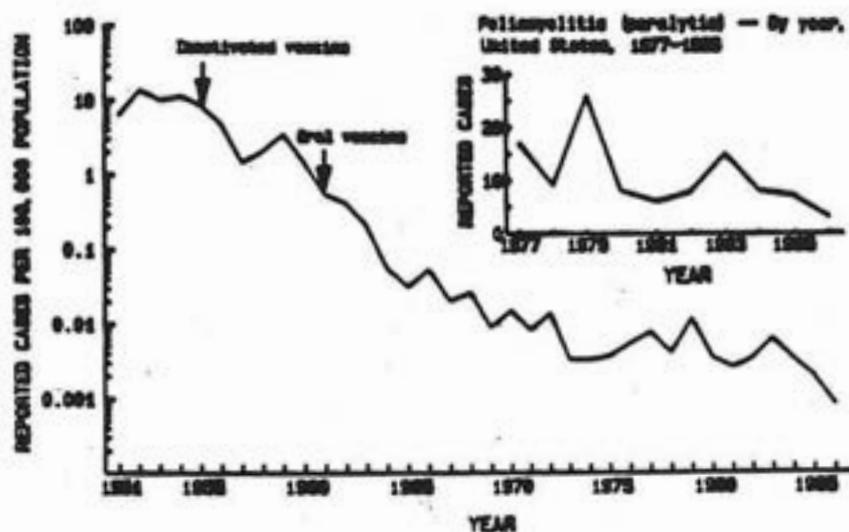
2. Vaccine efficacy - 85 to 95% efficacy in United States.
3. Vaccine reactions - «temporal relationship is not cause and effect»
 - a.) Fever - about 50%
 - b.) Local reaction - about 40%
 - c.) Convulsions - < 1 per 1700 immunizations
 - d.) Hypotonic-hyporesponsive state - < 1 per 1700 immunizations
 - e.) Encephalopathy with residual defects - no evidence that encephalopathy occurs
 - f.) SIDS - not a reaction
 - g.) Infantile spasms - not a reaction

4. Acellular vaccines

B. Polio

1. Incidence

POLIOMYELITIS (paralytic) - By year, United States, 1951-1986



From: Morbid. Mortal. Weekly Rep. 35: 33, 1987.

RATIO OF VACCINE - ASSOCIATED PARALYTIC POLIOMYELITIS TO DOSES OF OPV* DISTRIBUTED (1975-1986)

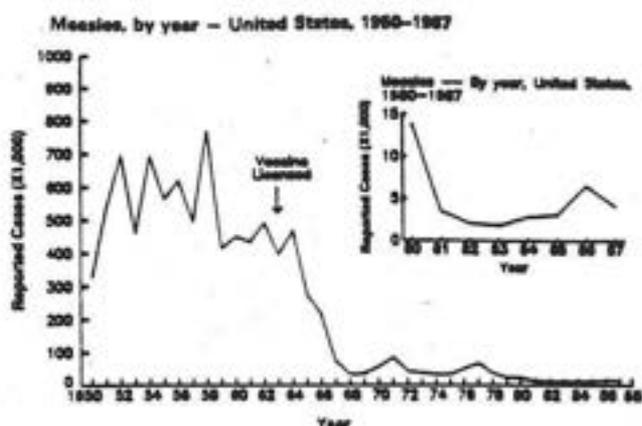
Epidemiologic Classification	Overall Cases: 10 ⁶ doses	First dose Cases: 10 ⁶ doses	Subsequent dose Cases: 10 ⁶ doses
Recipients	1:7.7	1:1.2	1:80.6
Contacts	1:5.9	1:1.2	1:20.1
Subtotal	1:3.3	1:0.60	1:16.1
Immune deficient	1:21.8	1:8.4	1:30.2
Other VA	1:31.6	—	—
Total	1:2.7	1:0.56	1:10.5

* OPV Indicates oral poliomyelitis vaccine

3. Live vs killed vaccines

C. Measles

1. Incidence



From: Morbid. Mortal. Weekly Rep. 37: 527, 1988.

2. Can we eradicate measles?

Classifications of measles cases - United States, 1987*

Classification	No.	% of total	% of nonpreventable
Nonpreventable			
Persons < 16 mos of age	526	14.4	19.9
Persons born before 1957	126	3.5	4.8
Adequately vaccinated†	1718	47.0	65.0
Prior physician diagnosis	11	0.3	0.4
Non-U.S. citizens	45	1.2	1.7
Exemptions	216	5.9	8.2
Medical (22)			
Religious (59)			
Philosophic (108)			
Nonspecific (27)			
Subtotal	2642	72.3	100.0
Preventable	1010	27.7	
Total	3652	100.0	

* Provisional data

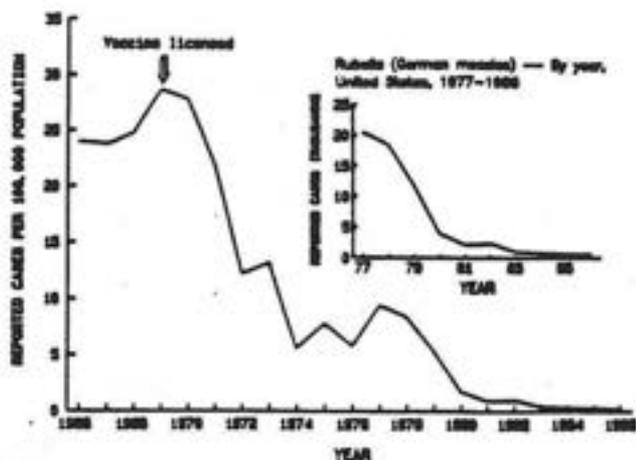
† Does not include four adequately vaccinated patients born before 1957 and 12 adequately vaccinated patients <16 months of age.

From: Morbid. Mortal. Weekly Rep. 37: 530, 1988.

D. Rubella

1. Incidence

RUBELLA (German measles) — By year, United States, 1966-1986



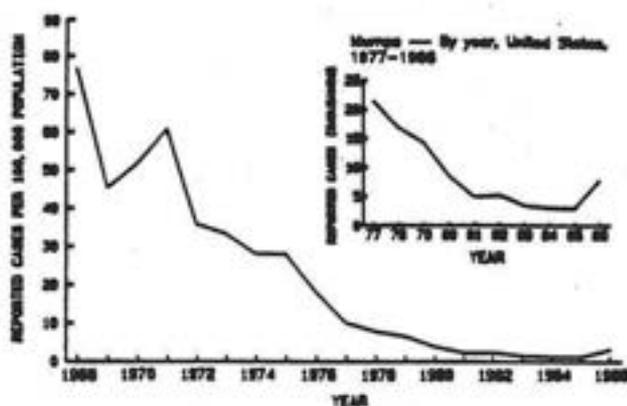
From: Morbid. Mortal. Weekly Rep. 35: 35, 1987.

2) Vaccine reactions in adults

E. Mumps

1. Incidence

MUMPS — By year, United States, 1966-1986



From: Morbid. Mortal. Weekly Rep. 35: 30, 1987.

2. The relative resurgence of mumps in the United States is mainly due to failure to vaccinate all susceptibles and not due to waning immunity.

F. Hepatitis B

1. Persons for whom hepatitis B vaccine is recommended or should be considered

TABLE 1. Persons for whom hepatitis B vaccine is recommended or should be considered*

Preexposure

Persons for whom vaccine is recommended:

- Health-care workers having blood or needle-stick exposures
- Clients and staff on institutions for the developmentally disabled
- Hemodialysis patients
- Homosexually active men
- Users of illicit injectable drugs
- Recipients of certain blood products
- Household members and sexual contacts of HBV carriers
- Special high-risk populations

Persons for whom vaccine should be considered:

- Inmates of long-term correctional facilities
- Heterosexually active persons with multiple sexual partners
- International travelers to HBV positive mothers
- Health-care workers having needle-stick exposures to human blood

* Detailed information on recommendations for HB vaccination is available (1).

From: *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 36: 357, 1987.

G. H. influenzae Vaccine

1. «Second-generation» conjugate vaccine, PRP-D.
2. 87% efficacy in Finland when given in a 3 dose schedule at 3, 4 and 6 months of age.

H. Other Vaccines

REFERENCES

1. Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics: Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book), 21st edition. American Academy of Pediatrics, Illinois, 1988.
2. Plotkin SA, Mortimer EA Jr. (eds.): Vaccines. WB Saunders Co., Philadelphia, Pa., 1988.
3. Anderson DC, Stiehm ER: Immunization. JAMA 258: 3001, 1987.
4. Centers for Disease Control: New recommended schedule for active immunization of normal infants and children. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 35: 577, 1986.
5. Centers for Disease Control: Measles - United States, 1987. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 37: 527, 1988.
6. Centers for Disease Control: ACIP: Update on hepatitis B prevention. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 36: 353, 1987.
7. Centers for Disease Control: Summary of notifiable diseases United States, 1986. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 35: 1, 1987.
8. Centers for Disease Control: ACIP Update: Prevention of Haemophilus influenzae type b disease. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 37: 13, 1988.
9. Centers for Disease Control: ACIP: Immunization of children infected with human immunodeficiency virus - supplementary ACIP statement. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 37: 181, 1988.
10. Cherry JD, Karzon DT, Brunell PA, Golden GS: Report of the Task Force on Pertussis and Pertussis Immunization - 1988. Pediatrics (suppl.) 81: 939, 1988.

I BISOGNI DI SALUTE DELL'ADOLESCENTE

ETTORE DE TONI, TERESA DE TONI, ROBERTO GASTALDI

Clinica Pediatrica «G. Gaslini» dell'Università di Genova

Attualmente è indispensabile rivolgere un'attenzione del tutto particolare al periodo adolescenziale, periodo nel quale ad un diminuito bisogno sanitario in senso stretto fa riscontro un'aumentata esigenza di informazione e sostegno all'autonomia ed alla maturazione.

Gli adolescenti rappresentano una popolazione estremamente eterogenea per quanto concerne l'aspetto somatico e psico-comportamentale e l'irripetibilità del singolo adolescente comporta una estrema variabilità delle manifestazioni adolescenziali: essi passano attraverso una drammatica serie di cambiamenti che li porterà dall'infanzia all'età adulta.

I tre aspetti dell'adolescenza somatico, psicologico e sociale da tempo già puntualizzati dall'O.M.S., sono intrinsecamente collegati, anche se non sempre cronologicamente correlati: il passaggio dall'infanzia all'età adulta è caratterizzato dalla graduale separazione dalla famiglia, dallo sviluppo di un pensiero razionale, dalla formazione delle relazioni intime e dalle scelte «di vita». Attualmente, come è oramai noto, risulta sempre più marcata la discrasia fra il conseguimento della maturità biologica e quello della maturità sociale.

Durante l'adolescenza le differenze individuali si esasperano e per di più avvengono in tempi variabili per quanto attiene alla sequenza, alla coincidenza tra lo sviluppo morfobiologico e lo sviluppo psico-sociale tra i sessi, alla tipologia, ecc., tuttavia possono essere delineati ed identificati tre periodi dell'adolescenza, ciascuno dei quali è caratterizzato da specifiche peculiarità sia per quanto riguarda lo sviluppo fisico che psico-sociale.

Sarà pertanto molto importante identificare i reali bisogni di salute in quanto spesso essi vengono mistificati e/o mediati dalla famiglia o più globalmente dall'ambiente. È proprio in questa fase di transizione che più facilmente emergono problematiche che possono talora arrivare a configurare comportamenti individuali e/o collettivi indici di un disagio che non può essere ignorato dal pediatra. Questo disagio può esprimersi in modo multiforme: l'abuso di sostanze è difficilmente quantizzabile, ma senza dubbio in continuo aumento, le difficoltà scolastiche rappresentano indubbiamente il più diffuso segno di disagio; possono essere indici di sospetto sia il sovrainvestimento scolastico, sia una flessione del rendimento che fa seguito ad un periodo di vita scolastica soddisfacente.

Ovviamente riconoscere tempestivamente questi segni premonitori sarà fondamentale per la prevenzione di comportamenti patologici o francamente devianti di cui la tossicomania o il suicidio ne rappresentano gli aspetti estremi.

Anche la fuga da casa, partenza impulsiva, brusca, spesso solitaria, limitata nel tempo, generalmente senza una meta precisa, per lo più avviene in una atmosfera di conflitto con la famiglia, la scuola, ecc. È plausibile che a condizionare ciò possa essere un controllo familiare troppo repressivo oppure il tentativo di evadere da situazioni famigliari problematiche se non addirittura violente.

L'adolescente di oggi ha un grosso bisogno di informazione; la tendenza ad una attività sessuale precoce è un fenomeno ormai indiscusso che non può essere ignorato. La scelta di un contraccettivo adatto ed accettato, l'apprendimento corretto del suo uso, di eventuali effetti collaterali, di possibili metodiche alternative possono essere il risultato soltanto di un colloquio attento tra medico ed adolescente. I rapporti sessuali in età adolescenziale avvengono, nella maggioranza dei casi, senza protezione contraccettiva per cui il pediatra deve prendere in considerazione anche la possibilità di una gravidanza qualora vengano insistentemente riferiti sintomi quali cefalea, dolori addominali, alterazioni mestruali.

Se il soggetto sano è colui che utilizza al meglio le sue potenzialità fisiche, psicologiche e sociali, all'origine dei problemi di salute degli adolescenti possiamo considerare i bisogni non soddisfatti. Questi possono non essere soddisfatti perché non conosciuti, non espressi, non presi in carico, oppure perché presi in carico in modo inadeguato. Bisogna infatti saper recepire le «comunicazioni extraverbali». Spesso infatti la sintomatologia addotta a motivo della visita ne rappresenta soltanto la «legittimazione», ma il vero scopo può essere la richiesta di informazioni o spiegazioni se non di aiuto. Il vero problema celato da una «pseudopatologia» può essere del tutto indipendente dal sintomo di partenza: una patologia minima o inesistente viene utilizzata come «approccio» data la radicata abitudine a considerare il medico come colui che «cura le malattie».

Il pediatra che vuole occuparsi di adolescenti deve essere a conoscenza di tutto ciò oltreché della estrema variabilità individuale dei cambiamenti, non solo fisici, che interessano questa fascia di età. L'adolescente rappresenta infatti una realtà autonoma durante l'età evolutiva ed avrà, come detto, esigenze ed aspettative proprie che necessitano da parte del pediatra di un approccio flessibile e modulato rispetto ai bisogni di salute dell'adolescente stesso. Purtroppo, nonostante sia un dato di fatto che le strutture territoriali rappresentino il primo livello dell'assistenza all'adolescente, non esiste una programmazione sanitaria che «de facto» consideri questa fascia di età. A ciò si aggiunga, e forse in parte ne è anche la concausa, il fatto che l'approc-

cio e il lavoro con gli adolescenti pone al medico che se ne fa carico una serie di problematiche che rendono il rapporto professionale difficile: è necessario porsi frequentemente in discussione, analizzare atteggiamenti e convinzioni, superare pregiudizi che molto spesso fanno parte di una certa «cultura». A questo si aggiunga che spesso il pediatra si trova ad operare in una realtà oggettivamente «difficile» che non migliora la «compliance» con l'adolescente aggravando il senso di disagio e di frustrazione che deriva dalla presa in carico dei problemi adolescenziali.

In conclusione sarà necessario migliorare la nostra capacità di comunicare con gli adolescenti se vorremo essere efficaci nei settori in cui riteniamo di essere più esperti: il riconoscimento precoce e la prevenzione dei problemi di salute.

NEW ADVANCES IN THE DIAGNOSIS AND ANTIBIOTIC THERAPY OF INFECTIOUS DISEASES

BY DR. LEONARD J. LASCOLEA, JR.

*Associate Professor of Pediatrics and Microbiology
The Children Hospital of Buffalo - New York*

This presentation will involve some of the most important rapid diagnostic tests for infectious diseases from the simplest to the most sophisticated, from microscopy to DNA probes. The central concept will be the discussion of whether these diagnostic tests have true clinical value to the patient. The second part of this presentation will be devoted to new clinical applications of antibiotics and new antibiotics in the treatment of pediatric infections. Antibiotic therapeutic considerations will primarily focus on ceftriaxone, a third generation cephalosporin, in the treatment of Lyme Disease, Aztreonam, a new family of monocyclic beta lactam antibiotics and the possible therapeutic use in pediatric infections and the adverse effects to the child of the immediate treatment of group A streptococcal pharyngitis with penicillin.

The first question that comes to mind is why do we have rapid diagnostic tests? What are the reasons for having these tests, namely, (i.) to expedite the initiation of appropriate therapy; (ii.) to reduce patient hospital stay; (iii.) if you are dealing with outpatients, to reduce the indirect costs of time loss from work or other obligations; (iv.) an actual saving of nursing time, especially in emergency room settings in contacting patients and the pharmacy in obtaining appropriate therapy, an example would be group A streptococcal pharyngitis. The criteria for diagnostic tests in order to be of maximum use are the following: simple to perform, efficacious, rapid and inexpensive.

I. MICROSCOPY. In considering the major diagnostic uses of microscopy, one has to include: 1. bacterial meningitis 2. bacterial pneumonia 3. bacteremia 4. bacteruria 5. the diagnosis of gonorrhea and 6. pyogenic infections of brain, lung, abdomen, pelvis and post-operative wounds.

Microscopy can be very important in determining whether you have saliva vs. a genuine sputum specimen. In the microscopic examination of sputum the indication is the presence of numerous squamous epithelial cells (sec.) per low power field, thus indicating oral pharyngeal contamination, which should prompt one to request a repeat specimen since this is not a true sputum specimen. As shown in Table 1, a comparison of the microscopic detection of *Haemophilus influenzae* type B and other bacteria in body fluids, primarily blood and csf, the following comparisons have been made. For detecting the presence of bacteria, the methylene blue and acridine orange stain are superior to the gram stain. Since the gram stain will stain practically everything, including cellular debris which may obscure the visualization of low

numbers of organisms. For the preliminary characterization of cell shape and arrangement, again the methylene blue and acridine orange stains again are superior to the gram stain. In the requirement for a fluorescent microscope, the acridine orange stain requires this type of microscope as opposed to the other two stains. In considering microscopy, the recommendation is to use two slides of the body fluid or site in question; one for methylene blue to detect the presence and characterization of the bacteria and a second slide for the gram stain to determine the gram reaction. As shown in Table 2 one limitation of microscopy that one must keep in mind is that this method is positive with a threshold number or lower limit of organisms less than or equal to 10^3 /ml, in only 25% of instances, however between 10^3 and 10^5 /ml, 60% of the cultures were positive by microscopy, and greater than 10^5 /ml, 97% were positive.

Thus, if a gram or methylene blue stain is negative, it does not mean organisms are not there. This limitation must always be considered when interpreting microscopy results.

II. ANTIGEN DETECTION. For the rapid diagnosis of pediatric infectious diseases, one of the major methodologies used is the detection of capsular polysaccharide bacterial antigens in the body fluid and secretions of infected children. When bacteria grow in their normale growth cycle in body fluids, ie. blood and spinal fluid, they release parts of themselves, their polysaccharide capsule, and this is what is detected in the fluids. The major methods used for antigen detection are: counterimmuno-electrophoresis (CIE), enzyme linked immunoassays (EIA), and latex agglutination (LA). Some of the most common bacterial infections used for antigen detection are: *Haemophilus influenzae* type b, *streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, group B streptococci or *streptococcus agalactiae* and *streptococcus pyogenes* or group A streptococci. The body fluids used for antigen detection are primarily spinal fluid, serum and urine. Other body fluids have been used, in particular joint fluid, but have given a high rate of non-specific reactions or false positive results. Urine is an excellent specimen of choice since it can be procured in a non-invasive manner and one takes advantage of the natural concentrating ability of the kidneys to concentrate the antigen in urine leading to greater sensitivity. The advantages of antigen detection methods are: 1. rapid diagnosis 2. these methods do not depend on viable organisms. This is especially important when one has a child with partially treated meningitis or other infections, in which culture will be impaired as far as the growth of the viable organisms because of partial treatment with antibiotics, but the antigen detection will be positive since it does not depend on live organisms. A third advantage would be the acceleration of the administration of chemoprophylaxis, ie. sulfur drug or rifampin prophylaxis when you have patients with *H. influenzae* or *Neisseria meningitidis* infections. From an in-

dex case of infection the physician treats all the potential contacts with antibiotics to prevent the secondary cases. If you see from the body fluid of the index case characteristic bacteria upon microscopy, one can take the body fluid in question, do an antigen detection procedure and make a definitive diagnosis whether it is *H. influenzae* or *N. meningitidis*. Then at that time administer chemoprophylaxis to all the potential contacts therefore accelerating the complete process as opposed to waiting for culture results.

III. CLINICAL VALUE OF A DIAGNOSTIC TEST RELATED TO ANTIBIOTIC THERAPY. The next part of this presentation is devoted to questioning the clinical value of the very popular and widely used diagnostic test involving the rapid diagnosis of group A streptococcal pharyngitis from a throat swab, which detects the group specific antigen for this organism. A test result from the detection of group A streptococcal antigen in the throat can be obtained in minutes as opposed to culture results which can take 24 to 48 hours. The adverse effects of immediate diagnosis and treatment of group A streptococcal pharyngitis with penicillin has not been given much attention. A recent elegant randomized double-blind prospective study by Pichichero (1) comparing the consequences of immediate penicillin treatment with therapy delayed 48-56 hours noted an adverse impact of early antibiotic therapy. The incidence of subsequent infections with group A streptococci was significantly greater in those treated at the initial office visit with penicillin. Children receiving immediate treatment with penicillin was 2 1/2 times more likely to experience a group A streptococcal reinfection within the next 4 months than a child in which penicillin was delayed for 48 hours. Late recurrences as defined as 1 month later but in the same streptococcal season, occurred 8 times more frequently. Furthermore, delay in penicillin treatment did not increase group A streptococcal intrafamilial spread. Also, in groups of children treated with penicillin and compared to aspirin or acetaminophen groups, penicillin was shown to relieve the symptoms of group A streptococcal pharyngitis much quicker than other medications. Lastly, no suppurative sequelae were observed in any of the patients. Longer delays in starting treatment might impact on these outcomes. Delays beyond 2 days in starting penicillin may increase the secondary attack rate in siblings of primary cases. Related to the non-suppurative sequelae such as rheumatic heart, a delay in the administration of penicillin therapy for up to 9 days would still prevent the non-suppurative sequelae of group A streptococcal disease.

In the era of the rapid strep test where streptococcal pharyngitis can be diagnosed in minutes, there is increasing social and economic pressure to treat the patient with such infections immediately so as to facilitate a rapid return to daycare, school or work. Furthermore, the possibility of making the patient feel better faster also encourages prompt initiation of antibiotic therapy for clinically apparent infected patients. The question one must ask, are the

immediate beneficial effects worth the long term adverse consequences of such action. The clinician will be required to consider both the beneficial and the adverse consequences of such action.

IV. DNA PROBES: Finally, attention should be given to DNA probes which is the future for the rapid diagnosis of pediatric infectious diseases. A DNA probe is a small fragment of nucleic acid with a radiometric or colorimetric label that can seek out and bind itself to other pieces of DNA which possess identical or nearly identical complementary sequences in a specimen. The advantages of DNA probes are the following: rapid diagnosis/identification of the organism in the clinical specimen, detection of bacterial, viral and parasitic organisms in which culture is difficult, i.e. *Mycoplasma pneumoniae*, mycobacteria, etc., DNA probes do not depend on viable organisms. For example, in transport of many viral agents viability is lost but you can still detect the organism because detection involves the DNA sequences of the organism.

Another advantage is the potential to reduce costs by avoiding expensive culture techniques and also the feasibility of using batteries of probes to screen specimens before culture, i.e. screening CSF, sputum and stool. These are some of the advantages of DNA probes. The major DNA probes available today are for: *Mycoplasma pneumoniae*, mycobacteria species, Legionnaires bacteria, chlamydia and rotaviruses. As shown in Table 3, the DNA probes that are available as far as research or clinical use are to a wide spectrum of infectious agents from *E. Coli* to rotavirus.

In thinking of using a rapid diagnostic test, the physician must always ask the question whether there is real clinical value for the patient, in terms of changing the therapy and management?

V. LYME DISEASE AND CEFTRIAXONE (*) THERAPY. A new clinical application for ceftriaxone, a third generation cephalosporin, is in the treatment of Lyme Disease, especially in the later stages of the disease. Lyme Disease is spread by the bite of a tick which transmits a type of spirochete, namely, *Borrelia burgdorferi*, which causes this disease. Lyme Disease is the fastest growing disease in the United States with the exception of AIDS. This infection has several stages, an early stage which is characterized by «flu-like» symptoms and a rash, and later stages which have cardiac involvement, central nervous system manifestations and arthritis complications. The antibiotics of choice for the treatment of Lyme Disease have been penicillin, tetracycline or erythromycin. However common situations that confront the clinician are penicillin allergies, tetracycline is contraindicated in children less than 8 years of age, and erythromycin has a higher relapse rate than the other two antibiotics. Thus, there has been an increasing need and success in the use to ceftriaxone in the treatment of Lyme Disease in all its various stages, especially in the later phases of the disease, since: (i) *Borrelia burgdorferi* is exquisitely sensitive of ceftriaxone, (ii) this antibiotic has excellent tissue penetration, and (iii) ceftriaxone has a very long half life.

VI. AZTREONAM (**). A new antibiotic in the treatment of pediatric infections is Aztreonam which belongs to a family of monocyclic beta lactam antibiotics, termed monobactams (2). The mode of action of Aztreonam is on the penicillin-binding protein 3 of most gram-negative bacteria, thereby interfering with cell wall synthesis. The spectrum of activity of Aztreonam against bacteria is excellent activity against aerobic gram-negative bacteria, with MIC values of ≤ 1.0 ug/ml for isolates from children. However, Aztreonam has no activity against aerobic gram-positive and anaerobic bacteria.

The pharmacokinetics of this antibiotic is the complete absorption when given intramuscularly with less than 1% absorbed when given orally. Excretion of Aztreonam is via the renal route as unchanged drug. This antibiotic is from 50-65% protein-bound. In primarily adult studies it has been shown that Aztreonam penetrates well into a wide variety of body tissues, fluids, and secretions. As a result of the specific spectrum of activity of Aztreonam this beta-lactam is used in combination with other antibiotics with no adverse interactions, i.e. first generation cephalosporins, aminoglycosides, such as gentamicin, penicillins, clindamycin or metronidazole. Peak serum concentrations and half-life varies in accordance to patient age and condition with some reports indicating peak serum and urine to be as high as 83 and 5000 ug/ml. This new beta-lactam antibiotic has been successfully used in adult patients, by intravenous and intramuscular administration for the therapy of the following infections: urinary tract, septicemia, pneumonia, infections in immunocompromised hosts, abdominal and gynecologic infections, skin and soft tissue, bone, joint and gonorrhea.

There are several advantages of Aztreonam. It is active against aerobic gram-negative enteric bacteria but has no activity against aerobic gram-positive and anaerobic organisms. Thus, it does not appear to affect adversely the bacterial flora of the intestinal tract. Aztreonam is a safe antibiotic with a low incidence of clinical adverse effects and no cross-reactivity with penicillins and cephalosporins (3). In contrast to aminoglycosides, there is a reduced risk of ototoxicity and nephrotoxicity, thereby no need to monitor antibiotic serum concentrations. Again, in contrast to aminoglycosides, Aztreonam retains its antimicrobial activity under low Ph and is still active under anaerobic conditions.

The possible use of Aztreonam in pediatric patients is shown in Table 4. The major use of Aztreonam in children would be for the following clinical indications:

- 1) neonatal sepsis (combined with ampicillin)
- 2) complicated urinary tract infection for susceptible gram-negative bacilli (monotherapy)
- 3) documented gram-negative infection in penicillin-allergic patients
- 4) documented gram-negative nosocomial infection.

The dosage recommendations for Aztreonam administered I.V. and I.M. is summarized in Table 5. In accordance to age, infants < 1 week, 60

mg/kg/day should be given q 12h, for infants 1-4 weeks 90 mg/kg/day q 8h and for those older than 4 weeks 90-120 mg/kg/day q 6-8h.

Antibiotics such as Aztreonam and ceftriaxone will add a new dimension in the therapy of infections in children. However, the clinician must always keep in mind the real clinical value and adverse consequences of the diagnostic test and antibiotic ordered.

(1) Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. Pichichero, et al. *Ped. Infect. Dis.* 6: 635-643, 1987.

(*) Rocephin - Hoffmann/LaRoche, Inc.

(2) Aztreonam: review of the clinical experience and potential uses in pediatrics. Lebel, M.H. et al. *Ped. Infect. Dis.* 7:331-339, 1988.

(**) Azactam - Squibb Pharmaceuticals.

(3) Cross-allergenicity and immunogenicity of Aztreonam. Adkinson, N.F. et al. *Rev. Infect. Dis.* 7:S613-S621, 1985.

Table 1 - Microscopic Detection of *H. influenzae* type b and Other Bacteria in Body Fluids (*)

<i>Criteria</i>	<i>Staining Method</i>		
	<i>Methylene blue</i>	<i>Gram stain</i>	<i>Acridine orange</i>
Detecting the presence of bacteria	++	+	++
Preliminary characterization of cell shape and arrangement	++	+	++
Requirement for fluorescent microscope	NO	NO	YES

* Primarily blood and CSF

+ = good

++ = superior

Table 2 - Correlation of CSF^a Colony Counts and Microscopic^b Results

Bacteria	No. of specimens positive/total. no. of specimens with the following no. of cfu/ml		
	$\leq 10^3$	$> 10^3 - 10^5$	$> 10^5$
<i>H. influenzae</i> type B	0/3	7/9	23/24
<i>S. agalactiae</i>	0/1	2/2	6/6
<i>S. pneumoniae</i>	2/2	1/3	4/4
<i>N. meningitidis</i>	0/2	2/4	1/1
<i>E. Coli</i>		0/2	
% positive by microscopy	25	60	97

^aCSF is centrifuged with an average concentration factor of 0.75.

^bBoth gram and methylene blue stains.

LaScolea, et al. J. Clin. Microbiol. 19:1987, 1984.

Table 3 - DNA Probes for Infectious Agents

1. Enterotoxigenic <i>E. coli</i>	10. Cytomegalovirus
2. <i>Yersinia enterocolitica</i>	11. Enteroviruses
3. <i>Salmonella spp.</i>	12. Epstein-Barr virus
4. <i>Shigella spp.</i>	13. Hepatitis B virus
5. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	14. Papilloma virus
6. <i>Mobiluncus spp.</i>	15. Adenovirus
7. <i>Leishmania mexicana</i>	16. Varicella zoster virus
8. <i>Leishmania braziliensis</i>	17. Human T-cell leukemia virus
9. Herpes simplex virus I and II	18. Rotavirus

Table 4 - Aztreonam: Possible Use in Pediatric Patients

-
- neonatal sepsis (combined with ampicillin)
 - complicated urinary tract infection for susceptible gram-negative bacilli (monotherapy)
 - documented gram-negative infection in penicillin-allergic patients
 - documented gram-negative nosocomial infection
-

Table 5 - Dosage Recommendations for Aztreonam

<i>Age</i>	<i>Dosage mg/kg/day</i>	<i>Route</i>	<i>Interval</i>
Infants < 1 week	60	I.V.,I.M.	q 12h
Infants 1-4 weeks	90	I.V.,I.M.	q 8h
Infants > 4 weeks and older children	90-120	I.V.,I.M.	q 6-8h

Conferenze / Lectures

Presidenti: **G.F. Chiappo** (Torino)
G. Caramia (Ancona)

HEART LUNG TRANSPLANTATION ON CYSTIC FIBROSIS PATIENTS: PRESENT STATUS AND FUTURE PROSPECTIVES

M.E. HODSON MD MSc FRCP DA

*Reader in Respiratory Medicine and Director of the Dept of Cystic Fibrosis,
National Heart & Lung Institute,
Honorary Consultant Physician, Brompton Hospital, London.*

The need for heart-lung transplantation (HLT) in cystic fibrosis (CF)

The first successful lung transplants were not performed until the 1980s. The first HLT's were on patients with primary pulmonary hypertension and Eisenmenger's complex (1). Clinicians immediately became interested in the possibility of treating patients with chronic pulmonary disease. Initially the surgeons thought it would not be possible to treat patients with CF as they were infected and had multisystem disease. However, the first two successful heart-lung transplants for CF were performed in October 1985 in the United Kingdom. Both these patients are alive and doing well three years later. It is estimated that in the United Kingdom about 100 patients in the transplantable age group are dying from CF each year (2). This is the largest single group of lung diseases causing death in relatively young people.

The number of donor lungs available will never satisfy this demand and so some selection is necessary. The CF patients have some advantages over other diagnostic groups in that they have life-long experience in treatment and hospital investigations. Clinicians also have detailed knowledge about their ability to cope with major procedures.

They are younger than many other patients with end stage respiratory failure. Many of our CF patients who receive heart-lung transplants donate their own hearts, which are no longer needed, to a patient dying of cardiac failure. This is called the 'domino procedure'. This maximises the use of scarce donor tissue. CF patients, on the other hand, have the disadvantage of having multi-system disease. Even those patients who have had a successful HLT transplant will still have a CF body with its other problems.

Survival

To date, 50 patients have received heart-lung transplants and 39 are alive (3,4). The causes of death include infection (6), haemorrhage (3), renal failure (1) and graft failure (1). The age range of the patients transplanted, 8-33 years, and the follow-up time for the survivors is 10 days to 3 years and 4 months. All but one of the deaths occurred within 3 months of transplantation. The major factors predisposing to early death were previous pleural surgery and transplantation from a ventilator.

All patients who survive 3 months after surgery have a better quality of life than they experienced pre-operatively. Many are working or are undertaking higher education and some have enjoyed foreign holidays after surgery. Before surgery many of these patients were too sick to work or travel away from home on holiday.

Pre-operative assessment

Patients should only be selected for HLT if they have deteriorating chronic respiratory failure inspite of optimal medical treatment together with an impaired quality of life. The patients should positively want a HLT. Possible contraindications include previous thoracic surgery, artificial ventilation, steroids, psychosocial instability, active mycobacterial or aspergillus infection, liver or renal disease, poor nutrition and diabetes mellitus. All patients will therefore undergo a very detailed pre-operative assessment. Patients with these possible contraindications have been operated on but it is essential to know the size of the challenge before the patient is accepted into the waiting list.

Diabetes has not proved to be a major contraindication and five diabetic patients have been operated on successfully. Many patients become diabetic in the immediate post-operative period. Renal dysfunction is rare but would be a major problem when cyclosporin is being used. Severe liver disease with portal hypertension would limit the prognosis after transplantation and in one case a successful heart-liver and lung transplant has been performed. Patients with poor compliance for hospital procedures, out-patient visits and regular medication are not suitable for HLT. They would die early as they would lose the transplanted lung and it would also be a waste of a precious donor organ.

It is important to realise that psychosocial assessment and preparation is necessary. Patients should be told exactly the risks of this procedure and the chances for worthwhile success. They should be aware that once on the transplant list there is no guarantee that a suitable donor will be found in time. We also explain to the patients in detail what it will be like then wake up after their transplant and some of the problems they may meet in the first few weeks after transplantation. It is important that they understand that they will be in hospital for at least 6-8 weeks, and after that they will have to come to out-patients twice a week for the next 3 months. After that the follow-up is less intense but will be necessary for the rest of their lives. They will not become 100% fit. They will exchange CF lungs for the discipline of living with a transplanted lung. This transplanted lung will, from time to time, have episodes of infection and rejection which will require vigorous treatment. We also explain to them that this form of treatment has only been available for just over 3 years and we do not know what the ultimate prognosis will be.

Waiting for surgery

Once the patient is on the waiting list it is important that they stay either on the telephone or carry an air call bleep so they can be found promptly when an organ becomes available. It is also important that malnourished patients improve their nutrition. The diet should be optimised, as should pancreatic enzyme supplementation. If, however, the very breathless disabled patient cannot maintain an adequate weight, then some patients will benefit from pre-operative gastrostomy feeding. Naso-gastric tube feeding has not been very successful and parenteral nutrition is discouraged because of the risk of sepsis and its effect on already poor pulmonary function.

During the waiting period it is essential for the patient to stay as fit as possible. They are told to contact the hospital immediately if there is any change in their condition. Acute exacerbations of infection are treated energetically with antibiotics, bronchodilators and oxygen as indicated. It is often a great challenge to keep these patients alive until an appropriate donor organ becomes available.

The operation

Single lung transplantation has been used for some cases of fibrosing lung disease but is completely unsuitable for patients with CF as the remaining lung would infect the transplanted lung. Double lung transplantation replaces both the recipient's lungs, but leaves the heart intact.

Experience with this form of surgery in CF is limited but the results so far have not been very good. There is a less satisfactory blood supply to the trachea and consequently there may be difficulty in healing of the anastomosis. The operation of choice for CF patients is a heart-lung transplantation.

The recipient's heart is removed and can be transplanted into another patient as part of the domino procedure. All the surviving CF patients in the UK have had a heart-lung transplantation, not single or double lung transplantation. The main matching criteria are ABO blood group, CMV status and size. When a suitable donor is obtained it is important that ischaemic time is minimal and in any account should be less than 4 hours. As soon as suitable donor organs are identified, the patient if he is not already in hospital travels promptly to the transplant unit. Sometimes the patients are sent for but when the preliminary tests on the donor organ are completed it is found to be unsuitable. This can cause great disappointment so all the patients are warned that this might happen. If the organ proves to be satisfactory, after a pre-operative dose of immunosuppressive agents, the patient is taken to theatre. The operation may be over in 4-5 hours but may take many hours if there are problems with bleeding. Many patients have pleural disease even if they have not had previous thoracotomies and this makes the dissection far more difficult than in other patients having HLT for primary pulmonary vascular disease. Patients are barrier nursed in the intensive care unit for the first 3 to 4 days. Many patients are off the ventilator within 24-48 hours of transplantation. Oxygen saturations may become normal within 2 to 3 days although it takes longer for a raised carbon dioxide level to normalise. Patients are mobilised as soon as possible and many obtain pulmonary function of 80% of predicted normal within 4-6 weeks of surgery. Patients remain in hospital for 6-8 weeks and some stay in a flat near the hospital for a further couple of weeks.

Immunosuppression

The main drugs are cyclosporin, azathioprine and anti-thymocyte globulin. Whenever possible, corticosteroids are not given except for episodes of rejection. In the past, corticosteroids have been linked with poor healing of the airway anastomosis. Episodes of rejection are treated by pulsed steroids. There is increasing evidence that chronic rejection may lead to progressive lung damage and obliterative bronchiolitis. It is therefore essential that any episodes of rejection are treated promptly.

Post operative care

In the immediate post-operative period attention must be paid to fluid and electrolyte balance and nutrition. Some patients are fed via a nasogastric or gastrostomy tubes using an elemental diet, others with parenteral nutrition. It is important to get the patient off the ventilator and eating normally as soon as possible. Some patients are out of bed within 2 or 3 days of surgery. Those that do well may be walking round their ward one week post-operatively. As cyclosporin is in an oily medium, patients with malabsorp-

tion take pancreatic enzymes together with their cyclosporin.

Many different micro-organisms, bacteria, fungi, protozoa and viruses have been isolated from the patients post-operatively. The most common problems are infection with *Pseudomonas aeruginosa* and cytomegalovirus. As many of our patients have pseudomonal infection in the upper respiratory tract, patients often receive aerosol colomycin after surgery.

While in hospital all patients learn to administer their own medications. They will be taking cyclosporin and azathioprine for the rest of their lives. They have a diary to complete each day in which they record the drugs taken, their temperature, weight, FEV (1) and FVC. Their respiratory function is measured at home on a small portable meter. If there are any changes in vital parameters they are told to contact the transplants centre at once. In the transplanted lung it is often difficult to tell the difference between infection and rejection. Any patient who shows clinical deterioration will therefore be admitted and a transbronchial biopsy will be performed together with bronchoalveolar lavage. Following the results of these investigations infection or rejection will be treated as appropriate.

Post-operative complications

Non-fatal complications which have been encountered include post-operative bleeding, infection, rejection, obliterative bronchiolitis, non-Hodgkin's lymphoma, bronchial stenosis, meconium ileus equivalent, volvulus, diabetes mellitus, polyarthritis and nasal polyps. The evidence to date (5) seems to indicate that the transplanted lung does not acquire CF. The nasal potentials below the suture line in the trachea remain those of a normal, not a transplanted lung.

Timing of the procedure

It would be ideal if surgery could be timed when the patient was entering the last few months of their life but before they become moribund. In practice this is very difficult to judge. One does not want the patient to have the operation too early as there is a definite mortality and morbidity with this major procedure. However, if the patient is allowed to deteriorate too much there is a real possibility that a donor organ may not be found in time and the prognosis for patients operated on from a ventilator is poorer than those who have not needed this form of intervention. It is important to study the rate of decline in the weight and lung function tests over the years, and perhaps the best index of severity is the arterial blood gases when the patient is not in an acute exacerbation.

The problems

As surgical techniques improve and patients whose contraindications were once thought absolute have now been successfully treated, the demand for

such surgery is going to increase. There will never be enough human donor organs to supply the demand. This is an expensive form of treatment but in patients who do well the cost of maintaining them with their anti-rejection drugs is less than the heavy costs of caring for a patient requiring frequent hospital admissions and courses of intravenous antibiotics. Post-operative care of these patients requires very skilled nursing and in some centres shortages of suitably qualified nurses is limiting the transplant programme.

One has to realise that HLT is not a cure for CF but an opportunity for the patients to transfer from one treatment modality to another. There will be episodes of infection and rejection and some patients, in spite of very careful monitoring, seem to develop a degree of obliterative bronchiolitis. However, HLT is offering the possibility of long term survival and improved quality of life to many of our patients who would otherwise be dead.

One has to deal with the distress of the families whose relatives die on the waiting list, and to deal tactfully and gently with unsuitable potential recipients.

Summary

The results of HLT for cystic fibrosis to date are very encouraging. Many of the patients that have been operated on have been high risk patients. There are still many problems to be overcome, but the CF transplant programme in the UK will continue. The physicians caring for CF patients are very grateful to our surgeons Professor Magdi Yacoub, Harefield and Brompton Hospitals, and Mr John Wallwork, Papworth Hospital, Cambridge for their pioneering work.

REFERENCES

1. Reitz A., Wallwork J., Hunt S. et al. Heart-lung transplantation, a successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *New Eng J. Med* 1982; 306: 557-63.
2. Penketh A., Higenbottam T., Hakim M., Wallwork J., Heart and lung transplantation in patients with end stage lung disease. *Br Med J* 1987; 295: 311-4.
3. Scott J., Hutter J., Stewart S., Higenbottam T., Hodson M., Penketh A., Wallwork J. Heart-lung transplantation for cystic fibrosis. *Lancet* 1988; 2: 192-4.
4. Heart and lung transplantation for cystic fibrosis. Tsang V., Khagani A., Fitzgerald M., Banner N., Hodson ME, Yocoub M. Proceedings of the Cystic Fibrosis Research Workers Conference, UK, December 1988 abstr. 23.
5. Alton E., Batten J., Hodson M., Wallwork J., Higenbottam T., Geddes D. Absence of electrochemical defect of cystic fibrosis in the transplanted lung. *Lancet* 1987; 1: 1026.

L'OSPEDALE PEDIATRICO E GLI ISTITUTI DI RICERCA

PROF. E. GUZZANTI

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma

In un convegno internazionale di pediatria è sufficientemente agevole trovare un comune terreno di incontro per quanto riguarda i traguardi e le prospettive in campo neonatale e nutrizionale, in quello terapeutico e nella prevenzione.

Assai più difficile è, invece, trovare aspetti comuni per quanto riguarda i traguardi e le prospettive in campo assistenziale, con i connessi problemi della ricerca, per la diversità che i sistemi politici, sociali ed economici imprimono alle rispettive organizzazioni sanitarie.

In Italia, ad esempio, il problema riguardante la copertura dei cittadini, per quanto riguarda l'assistenza sanitaria, inclusi i bambini, è un fatto ben definito perché la legge 833, che nel 1978 ha istituito il Servizio Sanitario Nazionale, ha stabilito che ciascun cittadino ha diritto all'assistenza sanitaria.

La stessa cosa si può dire per il Regno Unito, dove il Servizio Sanitario Nazionale è operante dal 1948, ma non è così negli Stati Uniti d'America, dove il sistema assistenziale pluralistico non riesce a coprire tutta la popolazione, in particolare quella che è relativamente povera e della quale le madri e i bambini costituiscono una quota consistente.

D'altra parte anche i Servizi Sanitari Nazionali sono ora alle prese con gli scarsi fondi disponibili da parte dello Stato, ed emergono così delle difficoltà per assicurare, davvero e dappertutto, un adeguato livello di assistenza.

Un'altra sostanziale differenza internazionale riguarda il concetto di popolazione pediatrica, vale a dire quella parte della popolazione generale che si ritiene debba essere tutelata da personale medico ed infermieristico specificatamente preparato.

In Italia, ad esempio, ricadono nell'area pediatrica le fasce di età compresa tra 0 e 14 anni e si incontrano tuttora difficoltà nel fare accettare il concetto di una medicina dell'età evolutiva, che comprenda quindi l'intero arco della pubertà e dell'adolescenza per arrivare ai 18 anni, epoca in cui si raggiunge la maggiore età. Altrove, ad esempio negli Stati Uniti, la questione sembra in buona parte risolta, e questo certamente fa bene sperare per una simile prospettiva anche nel nostro Paese.

Altra differenza importante risiede nella natalità, che certamente condiziona «dal basso» la entità della popolazione di interesse pediatrico.

I dati che seguono mostrano chiaramente la grande diversità che esiste tra un certo numero di nazioni, tra le quali quelle cui appartengono i partecipanti a questo convegno.

<i>PAESI</i>	<i>ANNO</i>	<i>NATALITÀ</i> <i>(per 1000 ab.)</i>
URSS	1987	19,8
IRLANDA	1986	17,3
STATI UNITI	1986	15,5
CANADA	1986	14,5
FRANCIA	1987	13,8
REGNO UNITO	1987	13,6
PAESI BASSI	1987	12,7
SVEZIA	1987	12,5
PORTOGALLO	1986	12,4
LUSSEMBURGO	1986	11,9
BELGIO	1986	11,8
SPAGNA	1985	11,7
SVIZZERA	1987	11,6
GIAPPONE	1986	11,4
AUSTRIA	1987	11,3
GRECIA	1986	11,3
DANIMARCA	1987	11,0
GERMANIA FEDER.	1987	10,5
ITALIA	1987	9,6

Per quanto riguarda l'Italia, questi dati si traducono in una consistente diminuzione percentuale della popolazione da 0 a 14 rispetto a quella generale, fatto che si è venuto presentando in modo rapido e marcato negli ultimi periodi di tempo:

ITALIA
1971

0 — 4 Anni	4.427.570	
5 — 9 Anni	4.617.794	
10 — 14 Anni	4.182.299	
	<hr/>	
	13.227.567	(24,4% di 54.136.547)

1981

0 — 4 Anni	3.362.462	
5 — 9 Anni	4.215.184	
10 — 14 Anni	4.549.988	
	<hr/>	
	12.127.634	(21,4% di 56.556.911)

1988

0 — 4 Anni	2.886.943	
5 — 9 Anni	3.242.440	
10 — 14 Anni	4.089.239	
	<hr/>	
	10.218.622	(17,8% di 57.399.108)

Altre caratteristiche che distinguono tra di loro gli Stati Uniti, l'Italia ed il Regno Unito, è che nei primi due Paesi il pediatra è il medico più frequentemente chiamato a curare i bambini nella comunità, in particolare quelli delle prime età, mentre nel Regno Unito è piuttosto il medico di medicina generale che si occupa di questa parte dell'assistenza.

In Italia, infatti, a seguito della istituzione del Servizio Sanitario Nazionale è stata introdotta la figura del pediatra di base, vale a dire di un professionista cui viene affidata la cura extraospedaliera dei soggetti da 0 a 14 anni, dietro pagamento di un compenso fisso annuo.

Per quanto riguarda l'assistenza ospedaliera, le differenze tra i Paesi considerati sono ancora più evidenti per la struttura organizzativa stessa degli ospedali, che è profondamente diversa.

In Europa in genere le unità di cura tendono ad essere «chiuse», cioè dotate di proprio personale medico ed infermieristico ed operanti entro spazi ben definiti.

Negli Stati Uniti, invece, il sistema è piuttosto «aperto», vale a dire esiste un'area omogenea pediatrica, medica o chirurgica, nella quale operano specialisti diversi.

In Italia la situazione dei posti letto della pediatria medica, che è la componente essenziale ma non l'unica che si prende cura dei soggetti da 0 a 14 anni, ha subito nel tempo l'evoluzione che appare dai seguenti dati:

POSTI LETTO PER LA PEDIATRIA

1967	19.220	(0,37 X 1.000 abitanti)
1977	40.400	(0,71 X 1.000 abitanti)
1987	19.904	(0,35 X 1.000 abitanti)

Tutto questo è in relazione anche alla diminuita natalità, ma di certo non solamente a questa. Infatti il miglioramento delle condizioni sociali ed economiche delle famiglie ha avuto una influenza decisamente positiva sulla salute dei bambini, consentendo di seguire meglio la loro crescita e di prevenire molte affezioni, mentre gli straordinari progressi internazionali della medicina pediatrica, scientifica e tecnologica, hanno consentito di riparare al meglio, anche nel nostro Paese, le situazioni evolute verso lo stato di malattia, ma non sempre ricorrendo al ricovero tradizionale, bensì utilizzando gli ambulatori ed il day hospital.

Gli effetti complessivi di tale condizione sono espressi dai seguenti dati, che mostrano l'evoluzione della mortalità pediatrica nell'arco degli ultimi trent'anni e la sua spiccata riduzione, in senso quantitativo e come relazione percentuale con la mortalità della popolazione in generale.

ANNI	1958	1986
0	41.969	5.478
1 - 4	8.150	967
5 - 9	2.850	846
10 - 14	2.118	996
TOTALE	55.087*	8.287**

* (12% della mortalità generale)

** (1,54% della mortalità generale)

Oltre che quantitativa, la modificazione della mortalità pediatrica ha riguardato anche il differente peso delle singole cause di morte nei due periodi considerati.

1958		1986	
Cause perinatali	23.092	Cause perinatali	3.297*
Mal. respiratorie	9.864	Malformazioni	1.620
Mal. infettive	4.083	Traumi e avvel.	820
Malformazioni	3.550	Tumori	697
Traumi e avvel.	2.235	Mal. respiratorie	448
<hr/>			
		Sistema circolat.	429
		Disturbi psichici e mal. sist. nervoso	261
		Mal. infettive	147
		Apparato digerente	112
		Ghiandole endocrine	
		Nutriz. e metabol.	108

- * 80% delle morti nella 1^a settimana di vita
- 75% delle morti entro il 1^o mese di vita
- 39,7% delle morti entro i primi 14 anni di vita

Malgrado gli indiscutibili traguardi raggiunti, però, la mortalità perinatale rappresenta ancora il primo e più grande ostacolo con cui ci dobbiamo confrontare.

Per questi motivi sia negli Stati Uniti come nel Regno Unito ed anche in Italia, la neonatologia è oramai branca distinta nell'ambito della disciplina madre pediatrica, e nelle prospettive è sempre più agguerrita, culturalmente e tecnologicamente, per affrontare la patologia perinatale e per spingersi verso la medicina fetale con la collaborazione degli ostetrici e degli altri specialisti, quali i cardiologi, gli urologi, i neurochirurghi etc.

Per tornare, ora, alla riduzione dei posti letto nei reparti di pediatria, si può affermare che ciò è anche conseguenza della crescente specializzazione della medicina, solo in parte compensata dallo svilupparsi all'interno dell'area pediatrica di specifiche branche specialistiche.

Attualmente in Italia l'area pediatrica di ricovero è costituita dai seguenti reparti specialistici, per i quali vengono forniti anche i dati di attività.

POSTI LETTO OSPEDALIERI DELL'AREA PEDIATRICA - 1987

	<i>Reparti</i>	<i>P.L.</i>	<i>Degenti</i>	<i>Giornate di degenza</i>	<i>Degenza medià</i>	<i>Occupazione %</i>
PEDIATRIA	630	19.904	525.342	2.726.805	5,2	37,5
NEONATOLOGIA	134	3.597	96.394	674.689	7,0	51,4
TERAPIA INTENSIVA NEONATALE	63	1.431	20.175	265.448	13,2	50,8
NEUROPSICHIATRIA INFANTILE	26	649	20.286	101.084	5,0	42,7
CHIRURGIA PEDIATRICA	56	1.776	70.798	371.935	5,3	57,4
UROLOGIA PEDIATRICA	8	262	6.861	72.581	10,9	75,9
		27.619	739.856			

Poichè il numero dei casi di ricovero tra 0 e 14 anni è di circa 1.250.000 l'anno, si può concludere che circa il 60% dei soggetti di tale età viene ricoverato presso reparti dedicati e preparati per l'assistenza pediatrica, mentre il restante viene assistito presso reparti specialistici per adulti, soluzione che non può ritenersi corretta sotto l'aspetto tecnico-professionale, ma anche sotto l'aspetto psicologico e sociale.

Fanno eccezione a questo gli ospedali pediatrici in quanto sono, per lo più, dotati delle maggiori specialità pediatriche e quindi consentono un duplice vantaggio; per il bambino, di essere al centro della attenzione di tutti gli specialisti competenti nelle discipline pediatriche e di vivere in un ambiente creato e animato per loro; per i genitori, di non dover migrare da un posto all'altro per trovare una soluzione globale ai problemi del loro bambino.

Gli ospedali pediatrici, peraltro, non sono numerosi in Italia, come appare dai dati che seguono, nei quali sono contrassegnati con l'acronimo IRCCS quelle strutture che sono riconosciute, dal Ministero della Sanità e dal Ministero della Pubblica Istruzione, come Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico vale a dire ospedali ai quali, in rapporto alle caratteristiche della loro organizzazione e della casistica clinica di cui dispongono, sono affidati compiti di ricerca nei vari campi della pediatria medica, chirurgica e specialistica, così affiancandosi alla tradizionale attività di ricerca svolta dalle Università e da altri Enti.

OSPEDALI PEDIATRICI

Ospedale Pediatrico	G. Gaslini - IRCCS: Genova P.L.: 793
Ospedale Pediatrico	Burlo Garofalo - IRCCS: Trieste P.L. 430
Ospedale Pediatrico	Bambino Gesù - IRCCS: Roma P.L.: 780
Ospedale Pediatrico	Regina Margherita: Torino P.L.: 774
Ospedale Pediatrico	C. Arrigo: Alessandria P.L.: 236
Ospedale Pediatrico	V. Buzzi: Milano P.L.: 290
Ospedale Pediatrico	Umberto I: Brescia P.L.: 209
Ospedale Pediatrico	Mayer: Firenze P.L.: 256
Ospedale Pediatrico	Salesi: Ancona P.L. 206
Ospedale Pediatrico	Pausillipon: Napoli P.L.: 170
Ospedale Pediatrico	Santobono: Napoli P.L.: 334
Ospedale Pediatrico	Giovanni XXIII: Bari P.L.: 620
Ospedale Pediatrico	Di Cristina: Palermo P.L.: 304
Ospedale Pediatrico	F. Crobu: Iglesias P.L.: 120

Anche per quanto riguarda la ricerca esistono alcune analogie e molte differenze tra le nazioni, ad esempio tra gli Stati Uniti, il Regno Unito e l'Italia, pur essendo comune la consapevolezza che non è possibile fare a meno della ricerca in pediatria proprio per non privare questa parte della popolazione dei benefici che possono arrecare le nuove conoscenze, specie per le condizioni e malattie che sono proprie di queste età.

Le differenze cominciano, peraltro, quando ci si addentra nelle regolamentazioni poste a difesa della popolazione pediatrica la cui peculiarità clinica si accompagna anche a peculiarità di natura etico-giuridica.

Negli Stati Uniti le disposizioni federali obbligano alla costituzione degli Institutional Review Boards che hanno il compito di fare rispettare le norme per quanto riguarda il consenso informato, il rapporto rischi/benefici ed una corretta selezione dei soggetti sui quali verrà effettuata la ricerca, specie se minori.

Esistono, infatti, specifiche norme federali riguardanti le ricerche sui minori, dirette in particolare a divider in categorie gli studi da compiere soprattutto fondandosi sul concetto del «rischio», che è definito «minimo» quando non eccede, fisicamente e psicologicamente, le condizioni che si incontrano nella vita quotidiana o durante un normale esame clinico del bambino.

Non appena si sconfinava da questo concetto, il rischio superiore al minimo deve essere valutato, caso per caso, dall'Institutional Review Board, e deve essere portato direttamente al Department of Health and Human Services (DHHS) quando lo studio non sia destinato a produrre benefici terapeutici o preventivi sui singoli soggetti della ricerca ma potrebbe averne per i bambini in genere.

Molto precise sono anche le norme e le indicazioni riguardanti il consenso nonché l'informazione da dare al minore.

Esistono, altresì, norme federali relative alla ricerca sulla donna in stato di gravidanza, sul feto e circa la fecondazione in vitro.

Da notare, però, che tutte le norme citate riguardano solo le ricerche finanziate dal DHHS, ma non si estendono a quelle finanziate da altri organismi, sia federali, sia pubblici, sia privati.

Così Grodin ed Alpert, dal cui recente lavoro «Children participants in medical research» vengono tratte le notizie sopra riportate, scrivono:

«In realtà appare necessario che le norme riguardanti l'etica della ricerca siano conformi a principi stabiliti in campo non solamente nazionale ma anche internazionale. Principi e norme universalmente applicabili dovrebbero essere in particolare garanzia del caso di una popolazione vulnerabile ed incapace di dare un consenso qual'è quella pediatrica.»

È una affermazione da sottoscrivere visto la notevole diversità esistente al riguardo: il Regno Unito, ad esempio, ha delle «guidelines» ad uso dei Comitati Etici per la ricerca, ed in particolare per la ricerca pediatrica.

In Italia non esistono norme e linee guida, pur essendo i singoli ricercatori ben consapevoli dello spirito, se non della lettera, che informa il Codice di Norimberga (1947), le dichiarazioni di Helsinki (1964), Tokyo (1975) e Venezia (1983) della Associazione Medica Mondiale, nonché delle «Proposed guidelines for biomedical research involving human subjects» presentate a Ginevra, nel 1982, dal WHO e CIOMS. Sembra, peraltro, superato il momento in cui tutto è affidato alla capacità e correttezza dei ricercatori, doti che non sono certo in discussione, ma che dovranno essere affiancate da alcuni precisi elementi di riferimento comune, espressi sotto forma di norme

e linee guida ad uso dei ricercatori e dei relativi comitati etici, i pochi già esistenti ed i molti da istituire.

E questo vale anche per i procedimenti d'avanguardia, cioè quelle innovazioni terapeutiche ancora in attesa di convalida degli effettivi benefici che sono in grado di arrecare. In genere esse non vengono considerate come ricerche se non sono inquadrare all'interno di uno specifico progetto, impostato secondo i canoni scientifici ed etici che debbono, appunto, caratterizzare la ricerca.

In verità tale distinzione non è poi così semplice, in particolare in alcuni settori dell'area pediatrica, come è il caso della cardiocirurgia, dei trapianti etc..

Per quanto riguarda la cardiocirurgia, sulla base della esperienza che deriva al nostro Ospedale del Bambino Gesù - IRCCS, dalla esecuzione di circa 3000 interventi di cardiocirurgia effettuati nell'arco dei sette anni che vanno dal 1982 ad oggi, oltre a 16 trapianti di cuore, si può affermare che in una parte consistente dei casi si tratta proprio di procedimenti d'avanguardia che partono, certo, da presupposti di logica fisiopatologica, ma abbisognano poi dell'accumularsi e del confrontarsi dei dati prima di poter arrivare a definire che quella procedura è ormai acquisita e questo avviene anche attraverso il disegno di uno specifico progetto di ricerca.

Ed è anche su questi aspetti della «medicina di punta» che ci si deve interrogare a livello di quelle strutture che, ovunque collocate nel mondo occidentale, svolgono funzioni di centro di riferimento, nazionale ed anche internazionale, per la patologia pediatrica.

Anche qui occorreranno, infatti, più approfondite e strette relazioni tra gli studiosi dei vari Paesi per assumere un codice di comportamento che non viene certo invocato per frenare l'avanguardia della medicina, ma per far sì che essa si muova su terreni la cui praticabilità sia stata studiata nel miglior modo possibile prima di partire per una avventura che, se pure spesso dovrà rimanere tale, occorre però che sia stata preparata con la massima cura e competenza sul piano professionale, ma soprattutto tenendo in considerazione i valori etici, sociali ed economici che sono in gioco in queste circostanze.

Nel numero del 10 marzo 1989 del JAMA un editoriale di commento a due imprese del genere, riguardante quattro casi pediatrici, esposte in articoli, rispettivamente, del gruppo di Starzl (Pittsburgh) e di quello di Williams (Chicago), era così titolato: «The Desperate Case: CARE (Costs, Applicability, Research, Ethics)».

Probabilmente è intorno a questi elementi che dovrà svolgersi sempre di più la collaborazione ed il dibattito tra quanti, nelle istituzioni di riferimento, si occupano di medicina di avanguardia e di ricerca, due aspetti legati indissolubilmente non solo sul piano delle procedure professionali ma soprat-

tutto dalla volontà che è alla loro base, cioè quella di agire in favore dei bambini e dei loro cari.

In questa visione, però, occorrerà sempre considerare, anche il domani, individuale e sociale, dei soggetti che sono inclusi in progetti di ricerca o sottoposti a procedure d'avanguardia, problema che è sempre rilevante in una società che si fa ogni giorno più attenta alla qualità della vita, ma che diviene preminente nei soggetti in età pediatrica per l'incognita che le procedure suddette possono fare gravare sulla loro crescita e sviluppo.

Rispetto ai probabili traguardi già raggiunti, le scienze pediatriche hanno di fronte a loro delle prospettive non meno brillanti, ma il tempo è venuto per una più approfondita consapevolezza che «scienza e coscienza» sono, sempre di più, alla base del ruolo e della funzione del medico nella Società.

PEDIATRIA E BAMBINO NEL 2000

PROF. E. ROSSI

Clinica Pediatrica Università Berna

Nell'intenso ritmo di una lunga vita professionale mi sembra opportuna una pausa di meditazione su quanto l'esperienza clinica e scientifica nel campo della pediatria ha offerto nel corso delle ultime decadi.

La gioventù che oggi si aduna nelle nostre case, negli asili e nelle scuole già appartiene al 2000.

Essa non può che raccogliere tutto il patrimonio di conoscenze trasmesso dalle generazioni precedenti per impossessarsene a sua volta, per ampliarlo, e per individuare nuove vie e tentare nuovi sbocchi.

Uno sguardo della posizione del bambino nel futuro non può però prescindere da una analisi del passato. È solo sul finire del secolo scorso che la pediatria ha assunto la dignità di branca autonoma. Il bambino è un organismo legato a leggi particolari, a esigenze specifiche. Contrariamente a quanto si potrebbe credere, i principi della «Charta del bambino» promulgati nel 1939 dalla Organizzazione Mondiale della Sanità non sono ancora ovunque rispettati.

Oggi il pediatra è tenuto a svolgere un compito assai più complesso ed elevato. In questo nuovo clima si sviluppa la moderna pediatria che poggia su tre elementi: la cura del bambino, l'insegnamento, la ricerca.

La pediatria preventiva e sociale è chiamata ad assumere un ruolo preminente nei futuri momenti evolutivi della nostra disciplina. Gli sforzi debbono tendere ad assicurare all'umanità intera migliori condizioni di vita affinché il vivere sia conquista personale e sociale, sia un messaggio positivo che ogni generazione trasmette alla successiva.

COMUNICAZIONI

I LATTI FORMULATI PER I NEONATI PRETERMINE. STUDIO CLINICO-METABOLICO

G.Faldella, L.Lucchi, G.P.Salvioli.

Istituto Clinico di Pediatria Preventiva e Neonatologia, Università di Bologna.

L'alimentazione del lattante nato pretermine presenta alcuni aspetti del tutto peculiari. Essa deve indurre un buon incremento ponderale, idealmente comparabile a quello intrauterino, rispettando quelle variazioni della composizione corporea che naturalmente avvengono nel corrispondente periodo fetale. Contestualmente deve essere adeguata all'organismo del neonato pretermine che non può non essere immaturo in molte sue funzioni biologiche, intestinali, renali, endocrine e metaboliche.

Recentemente sono state approntate delle formule specifiche per l'allattamento dei neonati pretermine, ad elevata densità calorica ed ad alto contenuto di proteine e di minerali, in particolare di sodio, calcio e fosforo, da utilizzare in caso di assenza o di scarsità di latte materno.

Abbiamo studiato 44 neonati pretermine alimentati con due di queste formule (21 soggetti con Prenativa Guigoz e 23 con Prematil Milupa), in ragione di 170-180 ml/Kg/die a regime, pari a 120-130 Kcal/Kg/die. Durante lo studio sono state registrate le variazioni biometriche ed i parametri clinici di tollerabilità gastro-intestinale. All'ingresso ed all'uscita dallo studio sono stati valutati gli indici biumorali più significativi ai fini della ricerca.

I risultati dello studio sono sintetizzati nelle tabelle 1 e 2. Il giudizio clinico è senza dubbio favorevole, anche per quanto riguarda la tollerabilità del prodotto. Riteniamo perciò che i latti formulati per pretermine possano rappresentare l'alimento esclusivo del neonato pretermine, quando non sia disponibile il latte della madre, così come possano essere un opportuno integratore del latte materno, se disponibile, specie nei neonati di peso molto basso.

	MEDIA	MEDIANA	RANGE
ETA' GESTAZIONALE (sett.)	32	33	26-36
PESO NEONATALE (g.)	1475	1510	750-2300
PESO MINIMO RAGGIUNTO (g.)	1257	1350	600-2200
GIORNI PER RAGGIUNGERE UN APPORTO DI 105 Kcal/Kg PER OS	13	10	5-34
GIORNI PER RECUPERARE IL PESO NEONATALE	16	15	7-41
PESO ALL'USCITA DALLO STUDIO	2169	2195	1580-2700
INCREMENTO PONDERALE MEDIO* (g./giorno)	28	27	16-41
ACCRESIMENTO STATURALE MEDIO (cm/sett.)	0.94	0.94	0.42-1.36
ACCRESIMENTO CRANICO MEDIO (cm circonferenza/sett.)	0.77	0.77	0.45-1.05

Tab.1: Dati generali e parametri biometrici della popolazione in studio. *Dopo recupero del peso neonatale.

	Intake/die	Intake/kg/die	% Larn
calorie(kcal)	1741	59	87
proteine(g)	66	2.3	167
lipidi(g)	65	2.2	-
rapporto P/S	0.25	-	-
colesterolo(mg)	319	11	-
calcio(mg)	637	21.7	79
ferro(mg)	8.7	0.3	95
zinco(mg)	8.9	0.3	89

Assunzioni medie di alcuni nutrienti
nel campione esaminato

CONFRONTO FRA ETICHETTA E REALTA' : INDAGINE SULLA COMPOSIZIONE DI NOVE LATTI ADATTATI.

Caramia G., Osimani P., Ruffini E.

Ospedale dei bambini "G. Salesi" Divisione Pediatria-Neonatologia Ancona

Trattare delle differenze compositive dei lattici fra etichette e realtà dovrebbe rappresentare una dissertazione anacronistica. Infatti, preteso che il latte materno è il miglior nutriente per il lattante, quando questo manca viene sostituito da un latte, di solito derivato da quello vaccino, che le ditte produttrici cercano di rendere il più possibile simile a quello materno sia per rispettare le esigenze nutrizionali del lattante, sia per attenersi alle leggi in vigore che regolamentano la produzione e la commercializzazione dei lattici per la prima infanzia e a quanto proposto da vari comitati internazionali (ESPGAN, Codex Alimentarius). La legge 327 del 1951 e il D.P.R. 578 del 1953 indicano che devono essere impiegate materie prime genuine e salubri e il preparato finito deve avere una composizione che rientri nei limiti fissati (Circolari 1960-1964). Nonostante ciò abbiamo voluto confrontare i valori dei costituenti riportati nelle etichette di nove lattici adattati: Eulac; Humene 1; Mellin 1; Nativà 1; Nidina 1; Preaptamil; Primigiorni liquido; Similac; Vivena; con alcuni dati di una nostra indagine effettuata sulla composizione in grammi per 100 grammi, tranne Primigiorni liquido in grammi per 100 ml, del contenuto totale in proteine, lipidi, glucidi e minerali dei suddetti lattici. **RISULTATI:** in tre lattici i valori analitici medi delle proteine sono inferiori a quelli riportati nelle etichette con uno scarto minimo di -2.9% mentre i restanti sei lattici presentano valori analitici medi superiori con uno scarto massimo di +5.3%. In due lattici i valori analitici medi dei lipidi sono inferiori a quelli delle etichette con uno scarto minimo di -1.2% mentre in sette lattici i valori analitici medi sono più elevati con uno scarto massimo di +4.1%. I valori analitici medi dei glucidi sono superiori in tutti i lattici a quelli riportati dalle etichette con una differenza massima di +8.1%. In sette lattici i valori analitici medi dei minerali sono inferiori a quelli riportati nelle etichette con uno scarto minimo di 13.2% mentre in due lattici tali valori analitici medi sono superiori con uno scarto massimo di +16.0%.

CONCLUSIONI: tutte le differenze da noi segnalate per i vari componenti dei lattici rientrano sia nei limiti fissati dal Ministero della Sanità sia in quelli raccomandati dall'ESPGAN. La presenza di scarti maggiori a carico dei minerali potrebbe essere attribuita in parte alla difficoltà di dispersione dei campioni e in parte alla sensibilità delle diverse metodiche usate. Infine la constatazione che le proposte dell'ESPGAN vengono costantemente prese come termine di riferimento dall'Industria dimostra la precisa volontà di produrre dei preparati ottimali secondo i più moderni criteri nutrizionali.

"Cosa mangia il vostro bambino?". Risultati preliminari di una inchiesta sulla alimentazione del bambino in età scolare.

C. Catassi, V. Bonifazi, I. M. Räscht, A. Guerrieri, A. Lupini, S. Costantini, G. V. Coppa, P. L. Giorgi.

Clinica Pediatrica, Università di Ancona.

L'exact weighing (EW), basato sulla pesata degli alimenti assunti durante un periodo prestabilito, rappresenta il "gold standard" delle tecniche di indagine nutrizionale. Tale metodo ha, tuttavia, trovato finora applicazioni limitate per la complessità della raccolta e della elaborazione dei dati. In una precedente inchiesta abbiamo evidenziato come la combinazione del metodo EW con un programma di analisi dietetica computerizzata consenta una accurata valutazione dell'alimentazione del bambino sano nella fascia di età compresa tra i 6 ed i 30 mesi(1). La stessa tecnica è stata applicata ad una inchiesta sulla nutrizione del bambino in età scolare, della quale presentiamo i risultati preliminari. **Modalità della indagine.** Sono stati finora indagati 45 bambini di entrambi i sessi, di età compresa tra i 6 ed i 10 anni. Di ogni soggetto sono stati annotati i consumi alimentari durante 4 giorni mediante registrazione, sia a casa che a scuola, della quantità ingerita dei vari alimenti pesati a crudo e dopo cottura, al netto degli scarti. Al fine di ottenere dati uniformi, sono stati consegnati ad ogni bambino un diario alimentare ed una bilancia a lettura digitale. La banca dati computerizzata fornisce il contenuto energetico e la composizione in macro e micronutrienti di tutti gli alimenti presenti nella dieta del bambino (proteine, glucidi, lipidi, colesterolo, Ca, P, Na, Fe, Zn, vit. A, vit. C e fibre). Per ogni nutriente è stato calcolato il consumo giornaliero totale, per Kg. di peso corporeo e la % LARN (livelli di assunzione raccomandata per la popolazione italiana).

Risultati e conclusioni. Nella tabella sono presentati alcuni risultati salienti della indagine. Si può rilevare come: a) i LARN sembrano sovrastimare il fabbisogno energetico nella fascia di età considerata; b) l'apporto proteico, seppure superiore alla quota LARN, si riduce rispetto ai primi anni di vita (1); c) la razione lipidica presenti un elevato potenziale aterogeno (apporto eccessivo di colesterolo e basso rapporto P/S).

(1) Catassi C, Guerrieri A, Natalini G et al.; I.J.P., 14, 702-712, 1988.

	Intake/die	Intake/kg/die	% Larn
calorie(kcal)	1741	59	87
proteine(g)	66	2.3	167
lipidi(g)	65	2.2	-
rapporto P/S	0.25	-	-
colesterolo(mg)	319	11	-
calcio(mg)	637	21.7	79
ferro(mg)	8.7	0.3	95
zinco(mg)	8.9	0.3	88

Assunzioni medie di alcuni nutrienti
nel campione esaminato

VARIAZIONI DELL'ASSETTO LIPEMICO DEL BAMBINO OBESO SOTTOPOSTO A TERAPIA DIETETICA.

E.MENGHETTI °, F.MARTINO °°, O.GIARDINI °°, C.DI RUSSO °, G.R.DE PETRILLO °, P.MARULLI °.

Istituto di Puericoltura° e II Cattedra di Puericoltura °° Univ. "La Sapienza" di Roma

Nell'ambito del nostro programma di screening dell'obesità nelle scuole romane, che stiamo conducendo da alcuni anni, desideriamo presentare i risultati di una indagine condotta su un gruppo di 11 scolari obesi (peso eccedente del 20% per la statura e pliche tricipitale e sottoscapolare maggiori del 90° centile) (5 bb. con familiarità per obesità) di una scuola elementare di livello socio-economico medio-basso.

Agli 11 scolari in oggetto, età compresa tra 7,9 e 11,6 anni, con eccesso ponderale medio del 33,1% (range 21,9-41%), è stata consegnata una dieta di 1400 cal. ben equilibrata in protidi, lipidi, glicidi sec. i suggerimenti dei LARN, da effettuarsi per 2 mesi, cui dovevano seguire altri 4 mesi di dieta meno rigida. E' stata anche suggerita una discreta attività motoria giornaliera.

Al termine dei 6 mesi i ragazzi sono stati richiamati a controllo ambulatoriale.

Prima e dopo dieta a ciascun soggetto sono stati effettuati controlli pondo-staturali, plicometria cutanea (plica tricipitale e sottoscapolare) e valutazione della glicemia, colesterolemia totale, HDL e LDL colesterolo e trigliceridi.

La colesterolemia è stata determinata sec. metodica ZETTERSTRÖM. In partenza 5 soggetti su 11 (45,4%) avevano una colesterolemia alterata.

I risultati hanno mostrato, dopo dieta, una riduzione dell'eccesso ponderale in 8 casi su 11 (72,7%) 3 dei quali con familiarità per obesità; le pliche si sono ridotte di spessore in 9 casi (81,8%) con una riduzione della glicemia in 7/11 (63,6%), della colesterolemia totale in 10/11 (90,9%), dei trigliceridi in 4/11 (36,3%) e dell'LDL in 10/11 (90,9%). L'HDL è aumentato in 7/11 (63,6%) e i 5 bb. con colesterolemia patologica sono rientrati nella norma dei valori.

La tabella allegata mostra i valori di glicemia, colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi prima e dopo dieta, con la relativa significatività statistica.

Molto interessante è la risposta dei ragazzi alla dieta proposta che è stata seguita da tutti, anche se in 3 casi in modo più approssimativo.

La riduzione dell'eccesso ponderale in oltre il 70% dei casi, considerato il lungo periodo di osservazione, ci fa ben sperare circa la modifica delle abitudini alimentari di questi ragazzi e la riduzione della colesterolemia, soprattutto della quota LDL, ci autorizza a suggerire proposte dietetiche similari (che dettagliremo in sede di presentazione) su larga scala.

TABELLA

Assetto lipemico e glicemia dei soggetti esaminati, prima (1) e dopo (2) dieta.

GLICEMIA (mg%)	{ (1) 95,36 \pm 6,97 (2) 90,82 \pm 6,18	P.: N.S.
COL. TOTALE (mg%)	{ (1) 214,45 \pm 40,05 (2) 172,27 \pm 29,90	P.: < 0,05
LDL (mg%)	{ (1) 150,45 \pm 34,68 (2) 101,45 \pm 24,63	P.: < 0,01
HDL (mg%)	{ (1) 54,18 \pm 9,79 (2) 56,64 \pm 7,91	P.: N.S.
TRIGLICERIDI (mg%)	{ (1) 81,45 \pm 32,27 (2) 70,82 \pm 12,99	P.: N.S.

UTILITA' DEL DOSAGGIO DELLA CAROTENEMIA NELLA MALATTIA CELIACA

Caiulo Vito Antonio, Cortigiani Lauro, Toscanelli Angelo, Lupetti Luigi, Ughi Claudio, Ceccarelli Mario

Istituto di Clinica Pediatrica dell' Università di Pisa

Il carotene, precursore liposolubile della Vit. A, viene assorbito a livello dell' intestino tende in stretta relazione con l'assorbimento dei grassi esogeni. Essendo la sua origine esclusivamente alimentare, una riduzione della carotenemia si riscontra in tutte le sindromi da maldigestione e malassorbimento, parallelamente al grado di steatorrea.

Nel presente lavoro abbiamo valutato l' utilità del dosaggio del carotene sierico nella malattia celiaca.

MATERIALI E METODI

La determinazione del carotene sierico è stata effettuata in 81 bambini celiaci (33 a dieta libera e 48 a dieta priva di glutine) e in 69 con altra patologia gastrointestinale, considerati controlli. Il dosaggio è stato eseguito con il metodo di Carr e Price modificato (v.n.: 45-300 ug/dl).

RISULTATI

Il valore medio della carotenemia nei controlli è risultato $136,2 \pm 45,1$ ug/dl; in 6 casi (8,7%) si sono osservati valori inferiori alla norma. Nei celiaci a dieta libera il valore medio è stato $33,4 \pm 19,2$ ug/dl; di questi pazienti 29 (87,9%) hanno presentato livelli patologici. Nei celiaci a dieta priva di glutine la carotenemia è risultata $142,8 \pm 43,7$ ug/dl; soltanto in un bambino (2,9%) si sono avuti valori patologici.

DISCUSSIONE

Dall' analisi dei nostri risultati emerge che lo studio della carotenemia è un test molto sensibile nella valutazione del malassorbimento in corso di malattia celiaca. L' 87,9% dei celiaci a dieta libera ha infatti presentato livelli patologici del carotene sierico. Bassa è risultata inoltre la percentuale di falsi positivi (8,7% tra i controlli e 2,1% tra i celiaci a dieta priva di glutine). Questi dati, uniti alla semplicità di esecuzione del test e al basso costo, fanno della carotenemia una metodica estremamente utile nello screening e nel monitoraggio della malattia celiaca.

L'ATRAZINA NELL'ACQUA POTABILE. ASPETTI NORMATIVI. SITUAZIONE ATTUALE NELLA PROVINCIA DI ANCONA.

Mencarelli D., Caramia G.*

Centro Ecologico Ancona

*Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Divisione Pediatrica Neonatologica Ancona

L'atrazina ($C_8H_{14}N_5$) composto con anello triazinico centrale è utilizzata in particolare per il diserbo del mais e del sorgo. Una volta nel terreno l'atrazina viene assunta per assorbimento fogliare e radicale anche dai vegetali commestibili dato che nel suolo non risulta rilevante la sua degradazione chimica e biologica. Di conseguenza, una volta penetrata nella falda, la sua persistenza può risultare molto elevata. Anche i potenziali derivati che si possono produrre nel suolo attraverso vie metaboliche come la dealkilazione, non perdono le proprietà tossiche esercitate dall'atrazina. Per il suo sicuro effetto ed il basso costo essa è stata oggetto di larghissimo uso. In Italia, ove attualmente il mercato offre ben 50 formulati, un suo impiego consistente era già rilevabile a partire dal 1964. Secondo recenti stime, che semmai peccano per difetto, il consumo raggiunge i 2.600.000 Kg/anno (il 52% nella Lombardia e nel Veneto regioni che dispongono di terreni sufficientemente umidi). Le dosi d'uso consigliate si aggirano sui 1,5-2 Kg/ettaro, anche se nella Lombardia si sono registrati consumi di ben 5,65 Kg/ettaro, a fronte di un consumo medio nazionale comunque superiore a 2 Kg/ettaro, Marche comprese. Purtroppo l'allarme in Italia è suonato molto tardi, più precisamente in virtù di una normativa CEE (Direttiva 778/80) recepita con un DPCM del febbraio 1985. Il valore limite fissato da questo decreto per i pesticidi in genere nelle acque destinate al consumo umano è pari a 0,1 µg/l. Questa soglia si applica ai singoli composti e non può in ogni caso superare gli 0,5 µg/l qualora siano presenti più pesticidi (Lindano, simazina, molinate, bentazone, etc.).

Entrata in vigore il 9.5.1985 questa Legge provocava immediate reazioni, identificandosi in breve tempo la presenza di atrazina in centinaia di pozzi a scopo potabile, che di conseguenza venivano dichiarati fuori legge.

Il rispetto della soglia CEE veniva a comportare la preclusione all'uso di acqua potabile per circa 2,5 milioni di abitanti sui 9 milioni della Lombardia. Pertanto, nei primi mesi del 1987, il Consiglio Superiore della Sanità, con il consenso dell'OMS, autorizzava la "temporanea adozione" del limite di 2 µg/l per l'atrazina (eccedente di 20 volte la soglia CEE). A breve distanza (5/4/1987), il Ministero della Sanità emanava una ulteriore ordinanza vietante l'uso di acqua per consumo umano, con consumi di atrazina superiori ad 1,7 µg/l. Appare dunque evidente che anche con queste temporanee concessioni il contenuto di atrazina nell'acqua e nel consumo giornaliero di verdure è ancora in eccesso anche se certamente inferiore sia alla massima dose sperimentale priva di effetti (NOEL: no observable effect level) sia anche alla dose cui teo-

ricamente può essere quotidianamente esposto l'uomo (ADI: admissible daily intake). Tuttavia, visto il largo consumo di acqua nella dieta del lattante e di verdure fresche nella prima infanzia, abbiamo voluto verificare il contenuto di detto pesticida nelle acque della nostra Provincia, utilizzando i risultati di un recente studio condotto dai chimici del Servizio Multizonale di Sanità Pubblica della USL n° 12.

L'atrazina è stata ritrovata su 495 campioni dei 604 esaminati nei 54 Comuni della nostra Provincia. La concentrazione media sui campioni positivi è=0.109 ug/l, con punte fino a 0,3 ug/l nei pozzi con coltivazioni sovrastanti di mais e sorgo. Solo su 175 campioni relativi a 13 Comuni su 54 (24%) è stato riscontrato un superamento del limite di legge CEE di 0,1 ug/l (alcuni di questi, tuttavia, hanno adottato sistemi di potabilizzazione a carbone attivo che da nostre analisi svolte, possono consentire un abbattimento anche del 100% dell'atrazina presente in rete). I dati elaborati consentono dunque di affermare che nella Provincia di Ancona è presente un diffuso inquinamento da atrazina, anche se in concentrazione non elevata, quale conseguenza della vulnerabilità delle risorse idriche.

Se è vero che siamo a livelli assai inferiori ai valori di NOEL e di ADI, dobbiamo comunque rilevare che queste sostanze, per la elevata persistenza e la modesta metabolizzazione, possono accumularsi nell'organismo e generare, nell'arco degli anni, una intossicazione cronica i cui effetti sono, allo stato attuale, imprevedibili soprattutto nel neonato e nel bambino della prima infanzia e quali possono essere più vulnerabili all'azione tossica dei pesticidi.

Da ciò deriva l'opportunità di conoscere la presenza o meno dei pesticidi nelle acque per evitare il loro impiego almeno nelle prime epoche della vita.

ROXITHROMYCIN IN PEDIATRIC AGE

Boccazzi A., Mezzopane A., Maffezoli M., Fusi G., Maretti M., Corona F., Lazzarini A., Careddu P.

1st Pediatric Clinic, University of Milan (Italy)

* Medical Department, Roussel Maestretti, Milan (Italy)

Roxithromycin (RU 28965) is a new oral semisynthetic macrolide antibiotic with a microbiological activity comparable to erythromycin on common pathogens but more marked against Legionella, Mycoplasma and Chlamydia. Preliminary data obtained from young adults volunteers allow characterization of a very favourable pharmacokinetic profile with a prolonged elimination half-life, serum concentrations more elevated than after erythromycin and good tissue penetration. RU 28965 has therefore a potential for use in the pediatric age group, notwithstanding that in this age group the correct posology needs still to be identified. Six patients (10 m-9 F of age; 4 males-2 females) (9-23 kg body weight) with upper respiratory tract infections (URTI) have been enrolled in the study and RU 28965 2.5 mg/kg q. 12 hrs have been administered for 10 days. Furthermore in order to investigate the possibility of a different posological schedule, the pharmacokinetic profile of a dose of 5 mg/kg has been determined in the same patients.

Results : In all cases of URTI (2 tonsillitis and 4 bronchopneumonia) a prompt cure has been observed without any relapse. Roxithromycin has been well tolerated without any biohumoral or gastrointestinal side effect. For the pharmacokinetic study, roxithromycin 5 mg/kg (administered in sachet after dissolution in 20 ml) has been administered in the morning at fasting state. The compound is rapidly absorbed peaking 60 minutes after administration reaching a C max of 10.1 ± 1.24 mcg/ml. After the administration, RU 28965 is eliminated with a bioexponential decay and 2, 4, 8, 24 hrs respectively after the administration 4.4 (± 1.3) 2.3 (± 0.7), 1.5 (± 0.7) and 0.8 (± 0.3) mcg/ml are measured. The serum us time curves have been calculated with a two-compartments open model after oral administration and mean AUC of 45.6 (± 13.8 SD) mcg.H/ML has been measured, with a $T_{1/2}$ beta of 7.72 (± 1.18 SD) hours and a MRT (Mean Residence Time) of 11.45 (± 1.7 SD) hours.

USE OF AZTREONAM IN NEONATAL AGE

Boccazzi A., Motta G.*, Mezzopane A., Fusi G.

Clinica Pediatrica I - Università di Milano

* Cattedra di Patologia Neonatale- Università di Milano

Aztreonam (ATM) is a monobactamic compound showing excellent activity against aerobic gram-negative bacilli and with a potential for replacing aminoglycosides for initial empiric therapy of sepsis neonatorum. 20 neonates (g.a. 27-40w; b.w. 650-2990 g.; M/F 11/9; AGA 14, SGA 6) undergoing invasive procedures and at risk of sepsis and/or bacteremia were sequentially enrolled in a prospective study, to receive ATM 30mg/kg i.m./i.v. either plus oxacillin 26mg/kg i.m./i.v. or plus netilmicin 3 mg/kg i.m./i.v. q. 12 hrs. ATM serum concentration measured in 10 patients follow a monoexponential decay. 5' after the administration 70.8 (\pm 38.7 SD) mcg/ml of ATM are measured while respectively after 8 hrs and 12 hrs 3.9 (\pm 1.9 SD) and 2.96 (\pm 1.9 SD) are still found. During treatment no adverse reactions have been recorded and no episodes of break-through sepsis occurred. Only in 3/20 patients a Candida superinfection has been observed (1 rectal culture, 1 gastric aspirate and 1 endotracheal aspirate) that resolved after treatment was completed. Umbilic vessels catheters always remained sterile. ATM serum concentration remained consistently above MICs for gram-negative bacilli most frequently responsible of neonatal sepsis.

INTERFERENZA DI COTRIMAZINA SULLA MICROFLORA INTESTINALE
DI BAMBINI CON INFEZIONI URINARIE (UTI)

Fabio VAROTTO*, Claudio COGLIATI*, Maurizio BORZANI**,
Rosaria COLOMBO*, Alessandra LOMBARDI*, Laura GARLASCHI*

* Laboratorio Ricerche Cliniche - I.C.P. Milano

** I Clinica Pediatrica - Università di Milano

Abbiamo valutato l'interferenza di cotrimazina, associazione di trimetoprim e solfadiazina, sulla microflora intestinale aerobia.

Lo studio è stato condotto in 3 gruppi di pazienti pediatrici che necessitavano di terapia antibiotica o di profilassi in corso di UTI. Cotrimazina era utilizzata in 10 pazienti in bolus dose, in altri 10 pazienti in dose protratta per tre giorni, in 6 pazienti in profilassi.

Nei primi due gruppi l'eradicazione del microorganismo patogeno si è avuta in percentuali analoghe (86% e 89%). Lo studio della microflora aerobia intestinale nei 6 casi sottoposti a profilassi ha dimostrato che cotrimazina riduce sensibilmente la carica batterica Gram negativa intestinale. In soli due casi sono stati isolati ceppi Gram negativi resistenti a cotrimazina, sempre in diretto rapporto con l'aumento del numero di colonie/grammo di feci.

Negli altri due gruppi la flora batterica Gram positiva non presentava modificazioni, mentre la flora batterica Gram negativa si riduceva solo dopo la terapia protratta per 3 giorni: in questo gruppo le Enterobacteriaceae diminuivano per un periodo variabile da 1 a 2 settimane dalla fine del trattamento e si riscontrava l'insorgenza di ceppi cotrimazina resistenti in un solo caso.

La dose singola non ha determinato alcuna variazione sulla carica batterica totale intestinale, mentre una transitoria resistenza a cotrimazina si è presentata in 2 casi.

Di conseguenza cotrimazina sembra rispettare l'ecosistema intestinale in quanto le resistenze indotte sono sporadiche e limitate nel tempo.

AMPICILLINO-RESISTENZA DI HAEMOPHILUS INFLUENZAE

M.L. Garlaschi^o; R.Colombo^o, F.Rusconi^{oo}; E.Brandolisio^o, A.Sala^{ooo},
F.Varotto.

^oLab. Ricerche Cliniche, I.C.P.-Milano. ^{oo}II Clinica Pediatrica,
Università-Milano. ^{ooo}Lab. Microbiologia, Osp.-Lecco.

Numerosi sono gli studi che segnalano un aumento di resistenza di H. influenzae verso ampicillina. Nel nostro studio condotto fra l'1/1/84 e l'1/1/88 sono stati raccolti 234 ceppi di Haemophilus influenzae; 62 ceppi furono isolati da pazienti adulti e 172 da pazienti pediatrici. Nel gruppo degli adulti il 97% dei ceppi furono isolati da espettorati di pazienti con bronchite cronica o polmonite. Nel gruppo pediatrico il 59% dei ceppi furono isolati dalla congiuntiva, il 13% dall'espettorato di pazienti con bronchite o polmonite, l'11% da secrezione auricolare e il 17% da sangue o liquor. I microorganismi sono stati identificati sulla base della richiesta dei fattori X e V e confermati con il porfirin test. La sierotipizzazione è stata effettuata mediante un test di coagulazione e la produzione di beta-lattamasi valutata con un test rapido acidometrico. La minima concentrazione inibente fu determinata con una tecnica di microdiluzione in brodo, con un inoculo da $1 \cdot 10^5$ ufc/ml a $5 \cdot 10^7$ ufc/ml. La sensibilità in vitro espressa come percentuale di resistenza e la produzione di beta-lattamasi valutate sui ceppi isolati da pazienti adulti, pediatrici e sui ceppi capsulati (40/234) sono espresse in tabella:

	ceppi isolati da adulti(62)	ceppi isolati da bambini(172)	ceppi capsulati
Ampicillina	8	3	3
Beta-lattamasi	8	3	3

La sensibilità in vitro di H. influenzae verso ampicillina dai dati emersi da questo studio mostra ancora una buona attività.

INFEZIONI DA STAFILOCOCCO A. NELLA FIBROSI CISTICA. POSSIBILITA' TERAPEUTICHE DELLA TEICoplanina.

Caramia G., Gagliardini R., Taddei G., Franceschini F., Rocchi A.L.

Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Div. Pediatria-Neonatologia ANCONA

La teicoplanina è un nuovo antibiotico glicopeptidico derivato per fermentazione dell'*actinoplanes teichomyceticus*, correlato chimicamente al gruppo vancomicina-ristocetina; Ha un'azione battericida mediante inibizione della sintesi del peptidoglicano. È attivo verso Gram+ aerobi ed anaerobi (clostridi). Non è inattivata dalle β -lattamasi e sono assenti resistenze crociate con altri antibiotici (resistenza crociata solo con la vancomicina), è attiva anche su batteri intracellulari. Presenta un sinergismo battericida con aminoglicosidi ed imipenem, e con rifampicina verso lo stafilococco coagulasi negativo. La farmacocinetica evidenzia un'emivita di oltre 40 ore, una buona penetrazione nei tessuti, nei liquidi organici e nelle cellule. Viene escreta prevalentemente nelle urine in forma immodificata in quantità variabile dal 45% al 70%. È stata dimostrata l'efficacia di una singola dose giornaliera: i livelli plasmatici infatti aumentano in modo progressivo fino al raggiungimento di una situazione di equilibrio (steady state), che non varia in maniera significativa con la somministrazione multipla. Inoltre i parametri farmacocinetici ottenuti dopo somministrazione per via i.m. sono simili a quelli ottenuti dopo infusione e.v. Risultati preliminari di studi comparativi confermano l'efficacia e la tollerabilità della teicoplanina anche in infezioni da stafilococchi meticillino-resistenti. Poiché le infezioni da stafilococco aureo ed il problema dei ceppi batterici multiresistenti rappresentano un aspetto importante della patologia infettiva polmonare dei pazienti con F.C., onde valutare l'efficacia clinica e la tollerabilità della teicoplanina (in tali condizioni patologiche) abbiamo condotto uno studio su 15 pazienti con fibrosi cistica di età compresa tra 1 e 14 anni che presentavano sintomi clinici ed esame colturale dell'espettorato positivo per stafilococco. Il trattamento è stato effettuato per via i.m. o e.v. con dosi di 6-10mg./Kg ogni 12 ore per le prime 24 ore seguite poi da dosi analoghe ogni 24 ore. In alcuni casi più gravi si è reso necessario il dosaggio massimo di 10mg./Kg ogni 24 h, nel tentativo di ottenere i migliori risultati possibili. Mediamente la durata della terapia è stata di 10-12 giorni. All'inizio

ed alla fine della terapia sono stati valutati parametri clinici (febbre, tosse, espettorato) bioumorali (VES, emocromo, PCR ecc.) microbiologici (carica batterica nell'espettorato) tests di funzionalità respiratoria. La teicoplanina si è dimostrata efficace nel migliorare la condizione di infezione respiratoria da stafilococco aureo, soprattutto se insensibile ad altri farmaci.

PARAMETRI	N° CASI	PERCENTUALE (%)	
RISULTATI CLINICI	Guarigione	11	73,5
	Miglioramento	4	26,5
	Insuccesso	0	0
RISULTATI BATTERIOLOGICI	Negativizzazione	11	73,5
	Persistenza o recidiva	4	26,5
	Insuccesso	0	0
REAZIONI INDESIDERATE	0	0	
STAFILOCOCCI METICILLINO-SENSIBILI	15	100	
STAFILOCOCCI METICILLINO-RESISTENTI	0	0	

ASPETTI TERAPEUTICI DELL'ASSOCIAZIONE AMPICILLINA/SULBACTAM NELLA PATOLOGIA PEDIATRICA.

Caramia G., Ruffini E., Taddei G., Franceschini F., Gagliardini R.

Ospedale dei bambini "G. Salesi" Divisione Pediatria-Neonatologia - Ancona

L'associazione Ampicillina + Sulbactam è la combinazione tra due antibiotici β -lattamici semisintetici il secondo dei quali ha un'azione antibatterica modesta, tranne sul *Gioco* sul quale è molto attivo, ma è un potente inibitore delle β -lattamasi. Il Sulbactam associato all'Ampicillina in un rapporto 1:2 aumenta in vitro la suscettibilità all'Ampicillina di Gram + e Gram - aerobi e anaerobi ampicillino-resistenti ed in particolare dello *Stafilococco A.*, *H. Influenzae*, *Bacteroides Fragilis* e di altri germi penicillasi produttori. Tale associazione non è attiva sullo *Pseudomonas A.*, *Serratia* ed altre *Enterobacteriaceae*. La farmacocinetica dell'Ampicillina non viene modificata dalla contemporanea somministrazione del Sulbactam che ha una cinetica quasi identica. La diffusione è buona nei vari tessuti e liquidi extravasali mentre scarso è il passaggio nel LCR tranne che a meningi infiammate. L'emivita dei due farmaci è di circa un'ora, mentre nei neonati e prematuri è allungata; l'escrezione avviene principalmente (75%) per via urinaria ed in forma immodificata. La via di somministrazione può essere i.m. o e.v. ed il dosaggio in età pediatrica è di 150mg/Kg/die ogni 6-8 ore (nei neonati ogni 12 ore). Casistica: abbiamo condotto uno studio su 15 pazienti, con infezioni delle vie respiratorie (alte e basse), in età compresa tra 1 e 79 mesi. La via di somministrazione tranne in un caso è stata quella i.m. ed il dosaggio utilizzato è stato quello consigliato per l'età pediatrica. La durata media della terapia è stata di 7,4 giorni. All'inizio e al termine della terapia sono stati valutati sia i parametri clinici (febbre, tosse, dispnea, obiettività toracica) sia biochimici (VES, emocromo, PCR, ecc.). In tutti i pazienti si è avuta, al termine della terapia, la guarigione: infatti la febbre è scomparsa in media a 2,5 giorni dall'inizio della terapia ed il miglioramento degli altri parametri si è avuto in media dopo 5 giorni. Gli indici di flogosi sono nettamente diminuiti al controllo eseguito al termine della terapia mentre in 3 casi si è avuto un modesto aumento transitorio di SGOT e SGPT e in 2 casi un aumento transitorio degli eosinofili. In un caso si è avuto tumefazione e dolore in sede di infezione i.m. che però non ha richiesto la sospensione della terapia.

L'ampicillina è stata per lungo tempo considerata farmaco di prima scelta per il suo spettro d'azione e per la sua ottima tollerabilità. Poiché con il passare degli anni numerosi ceppi sono diventati resistenti alla sua azione, il farmaco era stato sostituito da altri più recenti. L'associazione con il Sulbactam ha ridato l'iniziale efficacia all'ampicillina per cui può essere di nuovo impiegata, in tale associazione, con ottimi risultati.

L'USO RAZIONALE DEGLI ANTIBIOTICI NELLA PRATICA CLINICA: CRITERI E PROSPETTIVE DEL LORO IMPIEGO

Caramia G., Ruffini E., Franceschini F., Galassi N., Taddei G.

Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Divisione Pediatria-Neonatologia Ancona

Alla fine degli anni '70 e agli inizi degli anni '80 furono divulgati numerosi studi e programmi educativi (Principi N. 1978, Paulon G. 1979, Principi N. 1980, Principi N. 1981) allo scopo di razionalizzare l'uso degli antibiotici nei reparti pediatrici. Nonostante l'importanza e le dimensioni del tema la Letteratura Italiana degli ultimi anni presenta un vuoto bibliografico relativo a questo importante argomento.

La nostra Divisione ha voluto riprendere tali studi ed in particolar modo valutare i criteri seguiti per instaurare la terapia antibiotica e cioè se essa si sia basata sulla: 1) diretta dimostrazione del germe all'esame colturale; 2) alterazione di almeno 2 tra i seguenti indici di flogosi (VES, PCR, Mucoproteine, Numero dei globuli bianchi, % dei neutrofili); 3) elevazione della temperatura.

L'indagine è stata condotta sulle cartelle cliniche dei bambini ricoverati presso le sezioni Medicina e Isolamento nell'anno 1987. Dal numero totale dei pazienti ricoverati sono stati esclusi quelli affetti da emopatie, patologie neoplastiche, i ricoverati per accertamenti di patologie allergiche, i rientri per controlli e in generale i ricoveri di durata inferiore a 3 giorni. Dei 1647 pazienti ricoverati nelle 2 sezioni, 576 sono stati quelli selezionati dei quali 178 (30,9%) sono stati quelli trattati con antibiotici. Dalla valutazione dei criteri seguiti per instaurare la terapia antibiotica in tali pazienti è emerso che: 45 (25,3%) hanno eseguito il trattamento sulla scorta dell'esame colturale (tamponi faringei; urinocoltura; liquorcoltura; coprocoltura); 119 (66,9%) sulla presenza di almeno 2 indici di flogosi alterati; 14 (7,8%) solo sulla elevazione della temperatura. Un'indagine eseguita da Principi N. e coll. nel 1981 riportava che la terapia antibiotica era stata iniziata nel 13,5% dei casi sulla scorta dell'esame colturale, nel 71,7% sulla alterazione degli indici di flogosi e nel 14,8% sulla sola elevazione della temperatura.

Da quanto detto emerge che, nel nostro studio rispetto a quello di Principi e coll., è aumentata la percentuale dei pazienti sottoposti ad antibioticoterapia sulla base della positività di un esame colturale mentre si è ridotta quella di coloro che vi sono stati sottoposti solo sulla base dell'aumento della temperatura. Tali dati sebbene incoraggianti non sono pari alle aspettative, considerando anche l'affinamento delle varie tecniche diagnostiche negli ultimi anni, e questo sarebbe imputabile, secondo noi, alla mancanza di studi e programmi educativi rilevata negli ultimi anni nella Letteratura.

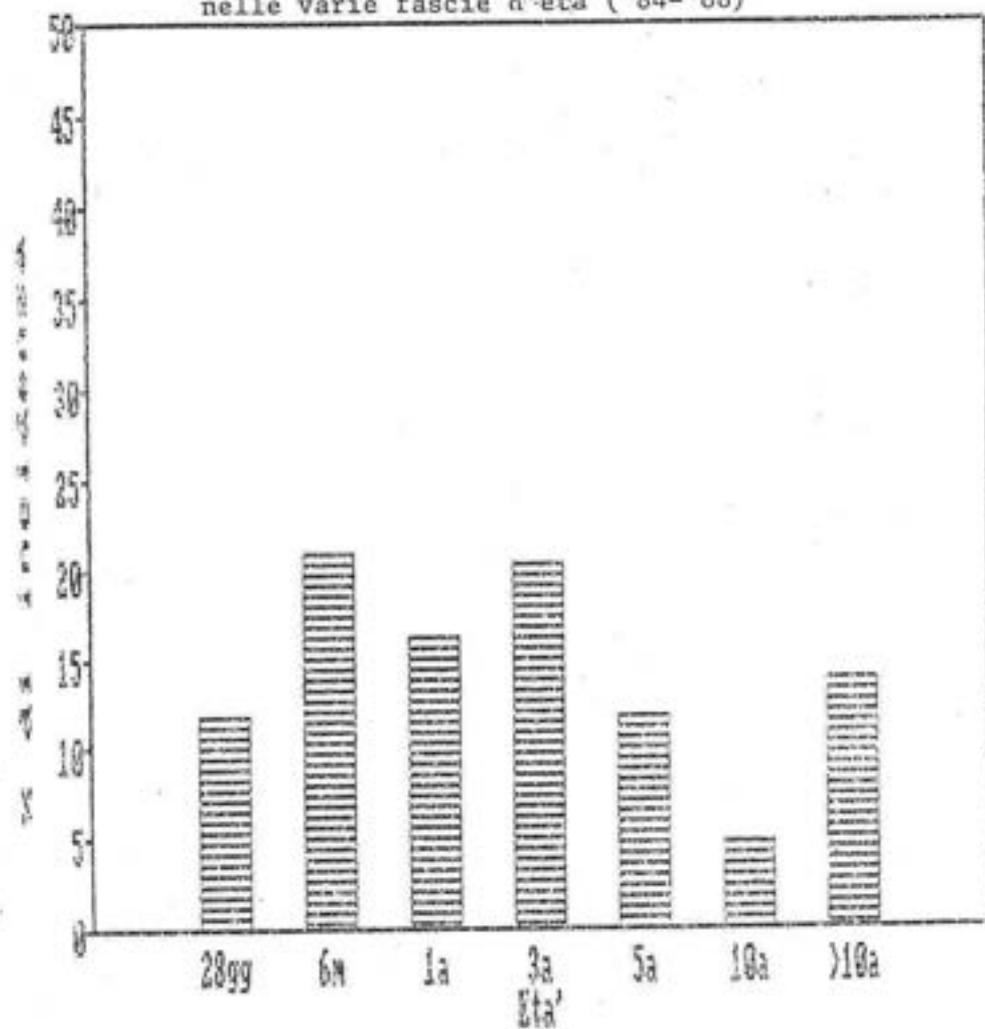
LE MENINGITI BATTERICHE DELL'INFANZIA: EPIDEMIOLOGIA, COMPLICANZE E ASPETTI TERAPEUTICI ATTUALI. CONTRIBUTO CASISTICO.

Caramia G., Rocchi A.L., Taddei G., Osimani P., Ruffini E.

Ospedale dei Bambini "G.Salesi" Divisione Pediatria Neonetologia -Ancona-

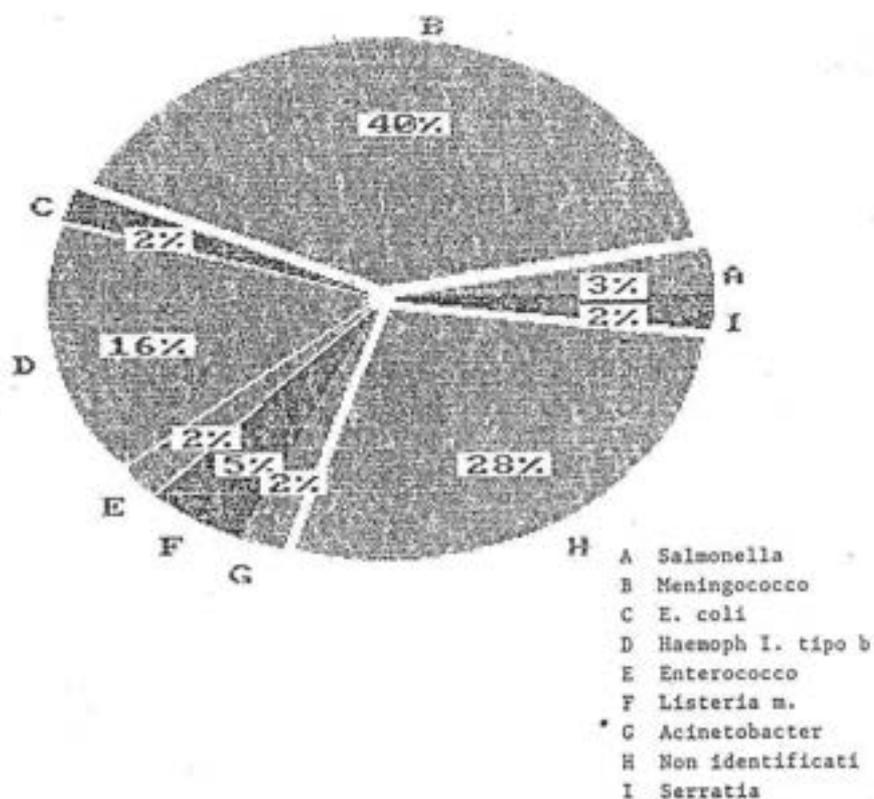
Una delle più frequenti cause di infezione dell'età pediatrica è rappresentata dalle meningiti batteriche, la cui incidenza negli USA è valutata dai 15 ai 20000 nuovi casi/anno, mentre mancano dati sull'incidenza in Italia. Da quanto emerso da un recente studio policentrico effettuato in Lombardia risulta che i ricoveri per meningite batterica rappresentano lo 0,3% del totale dei ricoveri pediatrici e che l'85% di questi si verifica nei primi 6 anni di vita. Non è evidenziabile una netta prevalenza stagionale né una diversa incidenza nei due sessi. La mortalità, benché in notevole decremento negli ultimi anni, è ancora del 5-10% con diversa distribuzione nelle varie fasce di età: 15-20% nei neonati e 5-10% nei lattanti e bambini più grandi. Per ciò che concerne le sequele, più frequentemente deficit neurologici irreversibili, queste si riscontrano nel 25-50% dei sopravvissuti e sono rappresentate da: lesioni dei nervi cranici (paralisi del III, VI e VII), emi e tetraparesi, ipertonica muscolare, atassia, idrocefalo, disordini convulsivi permanenti. La sequela neurologica più importante è rappresentata però dall'ipoacusia neurosensoriale persistente, uni o bilaterale, messa in evidenza nel 5-10% dei casi mediante i potenziali evocati (ABR). Vista la gravità di questa forma morbosa e dei suoi possibili esiti è indispensabile una corretta impostazione terapeutica che presuppone una conoscenza adeguata: 1) dei più frequenti agenti eziologici in causa; 2) delle peculiari caratteristiche fisiologiche del paziente (neonato, lattante o bambino delle età successive); 3) dello spettro d'azione, degli aspetti farmacocinetici e dei dosaggi degli antibiotici. Attualmente sono disponibili farmaci, in particolare alcune cefalosporine, che permettono di ottenere risultati migliori sia se usati singolarmente sia in associazione nei casi in cui è difficile una precisa diagnosi eziologica. Gli AA. riportano la propria esperienza riguardante 43 casi di meningite batterica occorsi nell'Ospedale "G.Salesi" di Ancona nel quinquennio '84-88 confrontandola con i dati della letteratura per quanto riguarda l'epidemiologia, l'eziologia, le complicanze e le prassi terapeutiche poste in atto. (Tab. 1 e 2)

Tab.1 Incidenza Meningiti batteriche
nelle varie fasce d'età ('84-'88)



Osp. "G.Salesi" Div. Ped. Neonat.

Tab.2 Incidenza dei germi isolati dal LCR
di pz affetti da meningite batterica ('84-'88)



Osp. "G. Salesi" Div. Ped. Neonat.

POSSIBILITA' DI PREVENZIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI
IN ETA' PEDIATRICA

G. Caramia, F. Franceschini, C. Amaglini, M.A. Bartolucci, G. Taddei

Div. Pediatria-Neonatologia - Ospedale dei Bambini "G. Salesi" ANCONA

Con lo scopo di prevenire una patologia sempre più frequente come le IRR (faringo-tonsilliti, tracheobronchiti e broncopneumoniti), abbiamo voluto considerare l'uso di nuovi farmaci nel campo degli immunomodulanti (Timopentina, Timostimolina e Timomodulina) esaminando il numero globale di linfociti T, le relative percentuali delle sottopopolazioni e la loro capacità di rispondere in vitro ai mitogeni Fitoemoagglutinina (PHA) e Concanavalina (ConA), prima e dopo la terapia. In assenza d'una comune definizione di IRR, causa la mancata precisazione d'un limite massimo d'infezioni annue (5 o 10), oltre il quale è lecito parlare di tale patologia, la consistenza della popolazione colpita varia dal 20,5% al 5% (De Martino, '85). METODI: la nostra casistica comprende 96 bambini, tra i 2 e 9 anni (51 M. - 45 F.), esaminati tra gli inverni '85/'86 - '86/'87; l'età media è di 4 anni e 3 mesi; le IR erano mediamente iniziate a 18 mesi. I pazienti, dopo un attento esame immunitario, sono stati divisi in soggetti deficitari e normali ed entrambi i gruppi trattati e non, onde far seguire i seguenti confronti: confronto iniziale tra soggetti non trattati; confronto nel tempo (dopo 3 e 12 mesi) tra deficitari di controllo; confronto nel tempo tra deficitari e normali (trattati); confronto nel tempo tra solo deficitari (trattati). Dei 46 trattati: 25 con Timopentina (1 mg./Kg. a di alterni per 4-6 settimane - s.c.); 11 con Timostimolina (1 mg./Kg./die la prima sett., quindi 2 volte la settimana per 3 mesi - i.m.); 10 con Timomodulina (2 fiale/die per 3 mesi). La scelta dei pazienti è stata fatta escludendo i bambini oltre i 9 anni, lontani da una condizione di deficit primaria o indotta (corticosteroidi, vaccini, patologie gravi...) e da episodi infettivi. RISULTATI: la terapia produceva le seguenti modificazioni immunitarie: inalterati livelli delle sottopopolazioni T cellulari, rispetto alla diminuzione progressiva degli stessi, osservata in alcuni sogg. non trattati; modesto e non significativo aumento, dopo terapia, delle IgA salivari; aumento subito dopo terapia della risposta in vitro ai mitogeni (PHA, ConA), che persiste a distanza d'un anno. L'uso personalizzato di questi estratti timici, malgrado certi disagi, consente di ridurre il ricorso all'antibiotico-terapia e d'interrompere un ciclo infettivo (soprattutto virale) dall'effetto immunosoppressivo, specie nei mesi immediatamente successivi la terapia. Li si consiglia nei casi gravi o in quei casi in cui s'è rilevata un'alterazione delle sottopopolazioni linfocitarie e/o nella risposta in vitro ai mitogeni, all'interno d'una patologia che esprime un deficit acquisito e transitorio, probabilmente secondario alle stesse infezioni virali e all'uso dei farmaci (antipiretici, antibiotici, chemioterapici ed antireattivi).

IMMUNOTERAPIA LOCALE CON IMMUCYTAL AEROSOL NELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI DELL'INFANZIA

G. Caramia, M.P.Catalani, G.Taddei, F.Franceschini Gagliardini R.

Ospedale dei Bambini "G.Salesi" Divisione Pediatria Neonatologia -Ancona-

Il bambino con IFR è quel piccolo paziente che nell'età della scuola materna e nelle prime classi elementari "si amala continuamente" di infezioni che colpiscono soprattutto le prime vie respiratorie. Questa sindrome comunque non rappresenta un problema grave per il bambino, in quanto arrivato all'età di 6-7 anni acquista una resistenza alla malattia assolutamente normale, ma è sicuramente un problema per il pediatra che lo deve gestire fronteggiando non solo il disagio psicologico della famiglia, ma anche le possibili complicanze soprattutto a carico dell'apparato respiratorio. Una volta puntualizzato il quadro clinico, tenendo conto delle caratteristiche e della ricorrenza degli episodi, il pediatra dovrà scegliere il trattamento adeguato. Una delle ultime strategie terapeutiche utilizzate è rappresentata dall'uso degli immunostimolanti derivati da ribosomi batterici che trovano nell'Immucytal la loro prima applicazione. Tale preparato è costituito dai ribosomi isolati da 4 ceppi batterici (Klebsiella p., Diplococco pn., Streptococco py. gruppo A, Haemophilus i.) e dalla glicoproteina di membrana isolata dalla Klebsiella pn.; Grazie alla forte attività antigenica ribosomiale, completata dall'effetto immunostimolante del proteoglicano membranoso, si ottiene una duplice stimolazione immunitaria di tipo specifico (aumento delle IgG, IgA e IgM sieriche e comparsa di anticorpi protettori specifici sierici e secretori) e aspecifico (stimolazione macrofagi e cellule NK, attivazione linfociti ed interleuchine 1 e 2). Gli AA. hanno rilevato l'efficacia dell'Immucytal aerosol nei confronti del placebo in 25 bambini di età compresa tra i 3 ed i 12 anni con anamnesi di infezioni recidivanti delle vie respiratorie. E' stato attribuito un punteggio ai caratteri degli episodi infettivi (sede, durata, frequenza, terapie, visite mediche ed assenze scolastiche) prima, durante e dopo la terapia che è stata attuata somministrando il preparato per aerosol in orofaringe e fosse nasali tre volte al dì per periodi di due settimane intervallati da una sospensione di quindici giorni. Il trattamento è stato condotto per quattro mesi. Dallo studio è emerso che il gruppo dei pazienti trattati con farmaco ha mostrato una notevole riduzione delle ricadute rispetto a quanto si è verificato nel gruppo trattato con placebo con miglioramento delle condizioni cliniche

VALUTAZIONE DELLE MENINGITI BATTERICHE IN EPOCA PEDIATRICA DAL 1977 AL 1988.

Dr. A. Belluzzi, Dr.A. Stazzoni, Dr.F. Mazzini, Dr.F. Battistini, Dr.S. Fiori, Dr.B. Poggioli, Dr.T. Ghini, Dr.A. Lavacchini.
Div. Ped. Ospedale M. Bufalini di Cesena. Primario Prof. G. Biasini.

Negli ultimi 11 anni il riscontro di 38 meningiti batteriche consente di effettuare una valutazione dello stato attuale della malattia.

L'incidenza della meningite batterica ammonta allo 0.27% dei ricoveri con una prevalenza dei maschi (60.5%) rispetto alle femmine (39.5%).

La maggiore frequenza è nei primi 5 anni di vita (87% dei casi): vi sono 16 casi (42% del totale) in cui la malattia si presenta sotto l'anno di vita.

Nei primi 5 anni di vita, la meningite batterica ha una eziologia da *Hemophilus influenzae* nel 21% dei casi, da *Streptococcus pneumoniae* nel 18% e da *Neisseria meningitidis* nel 15% dei casi. I ceppi di *Hemophilus influenzae* resistenti alla ampicillina sono stati più dell'atteso.

La capacità del laboratorio di identificare il germe mediante emocoltura è del 66%, mentre la sensibilità della ricerca degli antigeni solubili nel liquor cefalo-rachidiano è del 59%. Alta si conferma la sensibilità del PCR nell'identificare una malattia batterica (80%) superiore a quella della VES (57%).

I giorni di terapia sono stati 12-16 per lo *Streptococcus pneumoniae*, 10-14 per l'*Hemophilus influenzae* e 11-16 per la *Neisseria meningitidis*.

Lo sfebbramento è avvenuto entro il 4° giorno nel 65% dei casi entro l'8° nel 88%, entro il 12° nel 94% e dopo il 12° nel 6% dei casi.

La percentuale dei decessi è del 28.5% per i bimbi di età inferiore a 28 giorni e del 6.4% per quelli di età superiore.

IMPIEGO DELLE GAMMA GLOBULINE NELLA TERAPIA DELLA EPILESSIA INTRATTABILE DELL'INFANZIA.

L. Piattella, N. Zamponi, L. Porfiri, O. Papa

Div. Neuropsichiatria Infantile - Osp. Ped. Reg. - Ancona

L'epilessia intrattabile dell'infanzia (ICE) è caratterizzata da crisi convulsive recidivanti e resistenti ad ogni trattamento farmacologico noto. Poiché è stato ipotizzato che meccanismi immunitari possano giocare un ruolo nello scatenare o mantenere questo stato patologico, sono state impiegate immunoglobuline per via endovenosa nella terapia di questa malattia. Nel periodo 1987-1988 presso la Div. di Neuropsichiatria Infantile dell'Osp. Ped. Reg. di Ancona sono stati sottoposti a terapia con Ig per via e.v. (400 mg/Kg al tempo 0, dopo 15 gg. ed ogni tre settimane per sei mesi) 7 bambini con ICE, 5 maschi e 2 femmine di età fra a. 2 ed a. 10. Al momento di inizio del protocollo e prima di ogni successiva somministrazione di Ig, è stato valutato in tutti i soggetti lo stato neuropsichico, il numero di crisi, il quadro EEG e l'assetto immunologico. Il trattamento è risultato significativamente efficace in un soggetto con epilessia mioclono-astatica (importante riduzione delle crisi associate a miglioramento neuropsichico ed EEG), parzialmente efficace in un soggetto affetto da S. di West secondaria a Sclerosi Tuberosa di Bourneville, inefficace nei restanti cinque (2 encefalopatie epilettiche post-anossiche, 1 Sindrome di Lennox-Gastaut, 1 sindrome Malformativa, 1 epilessia mioclonica grave). L'assetto immunitario (dosaggio sottoclassi IgG e studio linfocitario) è risultato normale in tutti i casi. Pur tenendo conto della esiguità della casistica e della relativa risposta terapeutica positiva, gli Autori ritengono che le Ig e.v. possano comunque rappresentare un tentativo terapeutico aggiuntivo nella ICE, considerando anche l'assenza di effetti collaterali significativi.

VALUTAZIONE DELLA TOLLERABILITA' DEL GM1 GANGLIOSIDE NEI
TRAUMI CRANICI GRAVI DEL BAMBINO

L. Piattella, N. Zamponi, L. Cenci, L. Porfiri, O. Papa

Div. Neuropsichiatria Infantile-- Osp. Ped. Reg.- Ancona

Recentemente hanno trovato largo impiego clinico in età adulta farmaci quali il GM1 Ganglioside in grado di potenziare i c.d. fattori neuronotrofici che intervengono come meccanismo riparativo dopo una lesione acuta vascolare del SNC. Nel bambino non esistono studi clinici approfonditi riguardo la tollerabilità e l'efficacia clinica del farmaco. Dal novembre 87 è stato pertanto iniziato presso la Divisione NPI Osp. Salesi uno studio clinico volto alla individuazione della posologia del GM1 e al rilievo degli effetti collaterali in una popolazione in età pediatrica. Lo studio riguarda 40 soggetti, 26 maschi, 14 femmine di età compresa fra 13 mesi e 16 anni ricoverati per trauma cranioencefalico grave. Criteri di inclusione sono stati considerati il disturbo della coscienza associato o meno a segni neurologici focali e il rilievo alla CT cranio di focolai contusivi e/o emorragici. Il ganglioside GM1 è stato somministrato al dosaggio di 2 mg/Kg/die e.v. per dieci giorni e di 20 mg/die per altri dieci giorni. La somministrazione del farmaco è stata iniziata entro le prime 48 ore dall'evento traumatico al momento del ricovero presso il Servizio di Rianimazione del nostro Ospedale o presso la nostra Divisione. Il rilievo di parametri ematologici, clinici e strumentali prestabiliti è stato effettuato all'inizio della terapia, al 7°, al 21° e al 60° giorno. Nell'ambito della popolazione esaminata non è stato rilevato alcun effetto collaterale a livello biochimico (ematologico, epatico e renale), né effetti clinici sfavorevoli significativi, ad eccezione di 4 eruzioni cutanee diffuse e di 3 eruzioni localizzate nella sede di somministrazione del farmaco che ne hanno richiesto la sospensione. E' attualmente in corso uno studio clinico volto alla valutazione approfondita dell'efficacia del farmaco nella velocità di ripresa delle funzioni neurologiche e delle prestazioni cognitive.

PROFILASSI INTERMITTENTE CON BENZODIAZEPINE NELLE CONVULSIONI FEBBRILI.

L. Piattella, C. Cardinali, M. A. Tavoni, O. Papa.

Div. Neuropsichiatria Infantile-Osp. Ped. Reg.-Ancona.

Al quesito se adottare o meno provvedimenti terapeutici in caso di convulsioni febbrili sono state date risposte divergenti. In particolare è ancora oggetto di discussione quale tipo di profilassi (continua o intermittente) impiegare dopo il primo episodio critico allo scopo di evitare successive recidive febbrili.

A partire dal 1987 presso la Divisione di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale Pediatrico Regionale di Ancona, viene utilizzata una profilassi intermittente con Benzodiazepine nei soggetti alla prima crisi convulsiva febbrile semplice.

Il protocollo consiste nell'uso di Diazepam alla dose di 0.5 mg/Kg per via rettale all'inizio del rialzo termico, seguito dalla somministrazione di Diazepam alla dose di 0.6-0.8 mg/Kg/die per os per tutta la durata della febbre.

Sono stati sottoposti a questo tipo di profilassi 67 soggetti, 42 maschi e 25 femmine, di età compresa tra m.10 ed a.6. In un follow-up medio di un anno, recidive si sono verificate in 5 bambini (7.4%), 2 maschi e 3 femmine (età media: a.1 m.7), tutte entro tre mesi dalla prima crisi.

Gli Aa. confrontano questi dati con quanto emerso da una indagine retrospettiva su una casistica personale di 1081 bambini, di cui 763 non profilassati alla prima crisi, nei quali le recidive sono state pari al 41% e concludono sottolineando la necessità, nella pratica clinica, di istruire i genitori sulla importanza di una corretta utilizzazione del Diazepam per via rettale, accanto al rilievo tempestivo della temperatura febbrile ed all'impiego degli antipiretici per una reale efficacia del trattamento profilattico.

ATTUALITA' IN TEMA DI TERAPIA DELLA CEFALEA ESSENZIALE IN
ETA' EVOLUTIVA.

L. Piattella, C. Cardinali, M. A. Tavoni, O. Papa, A. Panzini.

Div. Neuropsichiatria Infantile - Osp. Ped. Reg. - Ancona

Studi epidemiologici hanno dimostrato una elevata incidenza di cefalea essenziale in età pediatrica (10.8% in una casistica personale). Si tratta di un disordine ad alta morbilità, spesso con effetti invalidanti sul piano scolastico e familiare, con un "costo" sociale non trascurabile e con una percentuale di remissione più elevata nei soggetti individuati e trattati precocemente. Sulla base di tali presupposti, gli Aa. riportano i dati di uno studio retrospettivo su bambini cefalalgici ricoverati presso la Div. di Neuropsichiatria Infantile dell'Osp. Ped. Regionale di Ancona allo scopo di discutere e proporre un approccio terapeutico. Nel periodo 1974-1988 sono stati ricoverati 959 bambini, 446 (46.6%) per cefalea essenziale (14.1% per forme emicraniche) e 513 (53.4%) per cefalea secondaria (74.2% post-traumatica). Oltre alla terapia estemporanea dell'attacco acuto con analgesici, in 198 soggetti con cefalea essenziale (20.6%) l'intensità e la frequenza degli attacchi (≥ 3 /mese) hanno reso necessaria una profilassi continuativa. I farmaci utilizzati in ordine temporale sono stati la Carbamazepina, il 5-idrossitriptofano e, negli ultimi 5 anni la Flunarizina. Quest'ultima, utilizzata alla dose di 5 mg/die a cicli di tre mesi in 89 soggetti (44.9%), ha dimostrato una buona efficacia terapeutica con riduzione dell'indice cefalalgico fino a totale scomparsa della sintomatologia, senza effetti collaterali rilevanti, eccetto modesta astenia e sonnolenza scomparse dopo i primi giorni di terapia. Per la Carbamazepina e il 5-idrossitriptofano i risultati sono stati incostanti per cui negli ultimi anni questi farmaci sono divenuti di seconda-terza scelta. Gli Aa. concludono sottolineando l'importanza di un trattamento precoce nella cefalea essenziale, in grado di influenzare positivamente l'evoluzione naturale della malattia.

LA COLESTIRAMINA NEL TRATTAMENTO DELLA DIARREA ACUTA NELL'INFANZIA

Ambruzzi A.M., Morino G., Livadiotti S., Vigneti E., Melaranci C., Zala M.

Ospedale Bambin Gesù' Dietologia Clinica - Roma -

Abbiamo trattato due gruppi di 50 lattanti omogenei per età, peso e sintomatologia clinica, ricoverati nel periodo Gennaio '88 Dicembre '88 per diarrea acuta da almeno 48 h., con numero minimo di 4 scariche liquide/die. Ogni gruppo è stato reidratato mediante soluzione per via orale per un periodo medio di $27 \pm 0-12$ h. . Al primo gruppo è stata somministrata Colestiramina, resina sintetica a scambio anionico, alla dose di 4 gr/5Kg/die in 3-4 dosi per 4 gg.; al secondo è stato somministrato placebo (1gr. di cellulosa + 5 gr. di saccarosio), alle stesse dosi per lo stesso periodo. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un protocollo comune che prevedeva l'esecuzione di alcuni esami di laboratorio all'inizio della reidratazione, alla fine ed in 5° giornata. In tutti i bambini è stata ricercata l'etiologia della diarrea mediante coprocultura, ricerca diretta del Rotavirus, occultest, clinitest, osmolarità, elettroliti e leucociti fecali. La durata della diarrea è risultata inferiore nel gruppo trattato con la Colestiramina rispetto al gruppo controllo trattato con placebo ($2.6 \text{ gg} \pm 1.4$ vs. $3.2 \text{ gg.} \pm 2$) ($p < 0.01$). Il peso è stato valutato prima della reidratazione ed in 5° giornata di malattia. L'incremento ponderale medio (+1.7% rispetto al peso iniziale) è stato evidenziato nel 40% dei soggetti del 1° gruppo (Colestiramina) e nel 28% di quelli del 2° (placebo) ($p=0.01$). Il 32.5% dei pazienti che hanno assunto la Colestiramina ha presentato un decremento ponderale medio pari al -1.8% rispetto al peso iniziale, mentre nel 39% dei casi controllo il decremento è stato -2.2% (non significativo). Non sono state osservate differenze significative nei parametri emato-chimici e negli esami delle feci esaminati nei due gruppi. In base ai risultati ottenuti proponiamo l'uso della Colestiramina nella diarrea acuta del lattante soprattutto in quella con grave disidratazione in quanto riduce la durata della stessa permettendo una più breve degenza ed una più rapida rialimentazione atta a prevenire la malnutrizione che può far seguito ad ogni episodio diarroico acuto.

ENTERITE DA CAMPYLOBACTER JEJUNI: CONTRIBUTO CASISTICO E CONSIDERAZIONI CLINICO-TERAPEUTICHE.

Caramia G., Ruffini E., Compagnoni L., Rocchi A.L., Bartolucci M.A.

Ospedale dei bambini "G.Salesi" Divisione Pediatria-Neonatologia - Ancona -

Il *Campylobacter* *Jejuni* (C.J.) già noto agli inizi del secolo come causa di patologie negli animali, solo nel 1969 è stato scoperto come uno degli agenti eziologici più importanti delle enteriti nell'uomo ed in particolare nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Nell'ultimo ventennio l'enterite da C.J. è stata ben studiata ed infatti sono emerse molte certezze circa l'epidemiologia, la patogenesi, la sintomatologia, la diagnosi e l'antibiotico cui il germe è sensibile. Nonostante ciò alcuni dubbi permangono circa l'attuazione della terapia antibiotica, infatti alcuni AA. riferiscono che dato il carattere benigno dell'enterite la terapia con macrolidi è indicata solo quando la diarrea è frequente e sanguinolenta, la febbre è elevata o i sintomi si prolungano; altri AA. riportano che la terapia va sempre data in quanto essa determina sia una rapida risoluzione del quadro clinico, sia una rapida negativizzazione delle coproculture. Considerando le diverse opinioni inerenti alla terapia antibiotica nelle enteriti da C.J. abbiamo voluto rivedere il nostro comportamento nei confronti di tale patologia. Nel periodo compreso tra il gennaio '87 e l'ottobre '88 sono state diagnosticate, nella nostra divisione, 10 enteriti da C.J. con una incidenza del 5,5%. L'età colpita oscilla dai 5 ai 51 mesi. I sintomi riscontrati al momento del ricovero sono stati: diarrea mucosanguinolenta (40%), diarrea mucosa (40%), diarrea sanguinolenta (20%), febbre superiore a 38° (70%), dolore addominale (40%), vomito (20%) e disidratazione grave (10%). In due casi all'anamnesi si riscontravano irregolarità dell'alvo da più settimane, mentre il dolore addominale ricorreva esclusivamente nei pazienti di età superiore ai 3 anni. La diagnosi è stata confermata mediante coprocultura. Gli antibiotici (micomicina e josamicina) sono stati somministrati a 5 pazienti in quanto presentavano un quadro clinico caratterizzato da diarrea frequente, febbre elevata ed in un caso grave disidratazione. In essi il miglioramento dell'alvo si è avuto in media dopo 3 giorni dall'inizio della terapia antibiotica, mentre nei 5 casi non trattati con antibiotici tale miglioramento si è avuto in media al 4°-5° giorno dal ricovero. Le coproculture di controllo eseguite al 5° giorno dall'inizio dell'antibiotico e al 7° giorno dal ricovero per i pazienti non trattati sono risultate sempre negative. In base ai risultati ottenuti e nonostante il numero limitato di casi possiamo concludere che la terapia antibiotica delle enteriti da C.J. è indicata nei pazienti di età inferiore ai 3-5 mesi con febbre e grave compromissione dello stato generale, per il maggior rischio di una diffusione sistemica dell'infezione.

PROFILASSI DELL'EPATITE B NEI NEONATI DEL NIDO DELLA DIV.PEDIATRICA-OSPEDALE "G. SALESI":FREQUENZA,UTILITA' DELLO SCREENING DI MASSA,EFFICACIA DEL VACCINO

CARAMIA G.,GREGORINI S.,GALASSI N.,COMPAGNONI L.,VERNA M.*

Ospedale dei Bambini "G.Salesi" Divisione Pediatria-Neonatologia Ancona
* Servizio Igiene e Sanità Pubblica-USL 12

La prevalenza delle portatrici HBV in Italia è di poco superiore al 2% con punte notevolmente più alte al Sud, mentre al Nord, ad eccezione della Lombardia, si hanno valori nella media e al Centro Italia valori inferiori alla media. Dai dati della Letteratura risulta che le donne positive nei confronti sia dell'antigene "s" sia dell'antigene "e" dell'HBV (HBsAg;HBeAg) presentano soprattutto in epoca perinatale un rischio superiore di trasmettere l'infezione al neonato (Beasley e Hwang,1984;Arevalo e Washington,1988;Kane e coll.,1988). La trasmissione del virus dell'epatite in tale epoca della vita è responsabile delle più gravi complicanze dato che almeno il 90% dei neonati infettati si trasforma in portatore cronico del virus con un rischio di decesso in età adulta per carcinoma epatocellulare o per cirrosi epatica, pari al 25% (Beasley e Hwang,1984;Kane e coll.,1988).Inoltre il portatore rappresenta una continua fonte di diffusione dell'infezione sia tra i familiari sia nella comunità.Poiché con il trattamento associato di immunoglobuline specifiche e di vaccino contro l'epatite B nel primo periodo post-partum si previene,nell'85%-95% dei casi,l'infezione (Beasley e coll.,1983) è stata iniziata fin dal 1984 la somministrazione di immunoglobuline e di vaccino a tutti i neonati figli di madri HBV positive per gli antigeni "s" e/o "e".Dalla tabella risulta che il totale dei nati vivi ospitati al Nido negli anni 1984-89 è stato pari a 4571, mentre le madri screenate sono state 4258 pari ad una percentuale del 95%.Le madri sieropositive per gli antigeni sono state 33 pari allo 0,7% delle screenate.I vaccinati sono stati 33.Il vaccino usato è stato HEVAX nella maggior parte dei soggetti ed HEVAC B.La sierconversione si è avuta dopo la terza dose ,nella quasi totalità dei casi;2 pazienti dopo 3 anni dalla vaccinazione sono sieronegativi mentre in 7 pazienti la vaccinazione è ancora in corso.

Si può pertanto concludere affermando quanto segue:

-la prevalenza dello stato di portatore cronico mentre è pari a circa l'8% fra le donne americane di origine asiatica, è molto inferiore negli altri gruppi etnici americani (dallo 0,4% all'1,5% per le donne di colore) e nella nostra provincia oscilla tra 0,11% e 1,28%.

-poiché lo screening di massa delle donne in gravidanza presenta un costo-beneficio favorevole e confrontabile con quelli universalmente accettati relativi ad altri programmi di screening quali il test per Rh o i test per malattie genetiche (CDC,1986) e poiché lo screening effettuato sulle donazioni di sangue dei Centri Trasfusionali permette di ottenere una riduzione della morbilità e della mortalità da trasfusione inferiore allo screening di massa durante la gravidanza , tale screening risulta ampiamente giustificato anche sotto il profilo medico, programmatico e medico-legale (Kane e coll.,1988)

-la risposta anticorpale è stata anche nei nostri casi buona (forse secondo vari AA nel neonato dopo la 2°-3° settimana di vita è maggiore piuttosto che nella 1° settimana e nel bambino più grande (D'Elia, 1989)). I titoli anticorpali rimangono alti anche dopo 4 anni. Questo potrebbe essere imputato al fatto che il virus è circolante nelle famiglie con portatori e rappresenta uno stimolo continuo per cui bisognerà valutare quando praticare la dose di richiamo . Potrebbe essere utile comunque dopo 4-5 anni controllare i livelli anticorpali e nei soggetti con livelli non protettivi fare opportune dosi di richiamo (Vierucci,1989). Anche se è stato evidenziato che la vaccinazione alla 2°-3° settimana di vita dà una risposta maggiore per cui basterebbero 2 dosi (a 3 settimane e a 2 mesi), proteggendo comunque il neonato con una dose di immunoglobuline (subito dopo il parto) la vaccinazione unitamente alle gammaglobuline iperimmuni alla nascita serve perché con tale prassi non sfuggono pazienti al vaccino.

ANNO	NATI VIVI	MORI SCREENATE		MORI POSITIVE		NEONATI VACCINATI		SIEROCONVERSIONE
		N°	%	N°	%	N°	%	
1984	928	805	90	1	0,11	1	0,10	1
1985	920	855	93	11	1,29	11	1,29	9 †
1986	882	820	93	5	0,6	5	0,56	5
1987	876	832	95	5	0,6	5	0,57	5
1988	818	777	95	10	1,28	10	1,22	4 ††
1989*	147	139	95	1	0,7	1	0,68	†††
	4571	4258		33		33		24

*fino al 28.2

† 2 pz. sono sieronegativi

†† in 6 pz. la vaccinazione è ancora in corso

††† la vaccinazione è ancora in corso

(Tab.)

PROPRIETA' BIOLOGICHE DELLA TIMODULINA E SUO IMPIEGO IN PEDIATRIA

Clerici Schoeller M., Careddu P., Milani G.*; Cazzola P.*

Clinica Pediatrica I Università di Milano

* Ellen Industria Farmaceutica s.r.l. - Milano -

La Timodulina (TMD) è un derivato di timo di vitello, ottenuto per lisi parziale acida, dotato di proprietà immunomaturante ed immunomodulante. L'attività immunomaturante della TMD è stata dimostrata sperimentalmente e clinicamente. A livello sperimentale, nel topo timectomizzato, la TMD s'è dimostrata efficace nel ripristinare i livelli di fattore timico serico (FTS) (1). Nell'uomo l'attività immunomaturante della TMD è stata dimostrata dalla capacità di indurre la mielopoiesi da precursori midollari (2) e di portare a maturazione cellule Natural Killer (NK) del sangue di funicolo ombelicale di neonati a termine (3); è stato inoltre dimostrato che in colture di timociti umani la TMD è in grado di incrementare l'espressione del recettore OKT3+ riducendo contemporaneamente l'espressione del OKT6+ (4). Dal punto di vista clinico segnaliamo in particolare la capacità della TMD di ripristinare nel soggetto anziano i livelli di FTS (1) e di incrementare il valore assoluto dei linfociti CD3+ in pazienti pediatrici con infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) (5). L'attività immunomodulante della TMD è stata dimostrata soprattutto clinicamente, e consiste principalmente nella capacità di normalizzare, in corso di differenti patologie, il rapporto CD4+/CD8+ (6) che rappresenta un importantissimo indice dell'equilibrio immunologico. L'efficacia terapeutica della TMD in pediatria è stata valutata soprattutto in bambini con IRR e in bambini atopici. Nei bambini con IRR la TMD è in grado di ridurre il numero, la durata e la gravità degli episodi infettivi con conseguente diminuzione del numero delle assenze scolastiche e delle visite mediche (5,7,9,10); per quanto riguarda invece i parametri immunologici vengono riportati in letteratura un significativo incremento delle IgA salivari (8) e del numero assoluto dei linfociti CD3+ e CD4+ (5), un miglioramento della funzionalità dei granulociti neutrofili (dimostrato dall'aumento dell'indice di fagocitosi ed una aumentata produzione di anione superossido) (5,11), ed infine un incremento della sintesi di IL-2 (9). Nei bambini atopici la TMD dimostra efficacia nella profilassi delle recidive asmatiche (riducendo il numero e l'intensità degli episodi) (12,17), nel migliorare la sintomatologia cutanea in bambini affetti da dermatite atopica (13), e nel prevenire le ricadute in bambini con allergia alimentare quando alla dieta di esclusione viene associato il trattamento con TMD per via orale (14,15). Nei soggetti atopici la TMD è inoltre in grado di determinare riduzione dei valori di IgE totali e specifiche (12,13,14) e del numero assoluto degli eosinofili (13) ed una normalizzazione del rapporto CD4+/CD8+ dato soprattutto da un incremento delle cellule CD8+ (13,16). Facendo riferimento ai numerosi dati bibliografici ed alla no-

stra esperienza personale in bambini con IPR (5) possiamo concludere affermando che il trattamento con TMD, farmaco di facile somministrazione e privo di effetti collaterali importanti debba essere tentato nei bambini con una patologia respiratoria recidivante dove assicura buone possibilità di risoluzione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Calsini P., Mocchegiani E., Fabris N.: "The pharmacodynamics of Thymomodulin in elderly humans". *Drugs Exptl. Clin. Res.* 11:671-674, 1985..
- 2) Andolina M., Dobrinz M.G., Meraviglia L., Agosti E., Cazzola P.: "Myelopoiesis induction on human bone marrow precursor cells by a calf thymic derivative (Thymomodulin): in vitro comparison with exogenous CSF. *Int. J. Immunother.* 3:139-145 1987.
- 3) Montagna D., Maccario V., Mazzanti P., Cazzola P., Nespoli L.: "Thymomodulin enhances in vitro natural killer (NK) activity of human cord blood lymphocytes (CBL). *Thymus* 11:201-205, 1988.
- 4) Segatto O., Viora M., Carsetti R., Di Filippo F., Marcelletti C., Natali P.G.: "In vitro modulation of T-cell differentiation antigens on human thymocytes and splenocytes by a calf thymus acid lysate". *Int. Immunother.* 2:301-308, 1986.
- 5) Clerici Schoeller M., Careddu P., Sandri M.T., Cazzola P.: "recurrent respiratory infections in children: prevention of acute episodes by oral administration of thymomodulin". *current Therapeutic Research* 44, 503-509, 1988.
- 6) Cazzola P., Mazzanti P., Bossi G.: "In vivo modulating effect of a calf thymus acid lysate (Thymomodulin) on human T lymphocyte subsets and CD4+/CD8+ ratio in course of different diseases". *Curr. Ther. Res.* 42: 1011-1017, 1987.
- 7) Corrias A., Pelosi U., Corone G.B., Spiga A., Oreri S., Burrai P., Corde R.: "Valutazione clinica ed immunologica del trattamento con Timomodulina nelle infezioni recidivanti dell'infanzia." *Acta Paediatrica Mediterranea*, 3, 1 S:1-6, 1987.
- 8) Fiocchi A., Borella E., Riva E., Arensi D., Trevaglini P., Cazzola P., Giovannini M.: "A double-blind clinical trial for the evaluation of the therapeutical effectiveness of a calf thymus derivative (Thymomodulin) in children with recurrent respiratory infections". *Thymus* 8:331-339, 1986.
- 9) Galli L., De Martino M., Lucarini D., Rossi E., Novembre E., Vierucci A.: "Timomodulina orale nella profilassi di infezioni respiratorie ricorrenti dell'infanzia". *Atti IV Congr. Naz. Broncopneumol. Ped.* Napoli 3/5 Novembre 1988 p. 155
- 10) Longo F., Lepore L., Agosti E., Panizon F.: "Valutazione dell'efficacia della timomodulina in bambini con infezioni respiratorie ricorrenti". *Ped. Med. Chir.* 10,603-608, 1988.
- 11) Colleselli P., Naso I., Guerrieri V., Frattina A.: "Variazioni della produzione granulocitaria di anione superossido nei bambini con infezioni ricorrenti trattati con timomodulina". *Atti Simposio: "Inquadramento della Timomodulina negli Immunomodulanti biologici"*. St. Vincent 12-13 Dic. 1986, p. 67.

- 12) Genova R., Guerra A.: "Un estratto di timo (Timomodulina) nella profilassi dell'asma infantile". *Ped. Med. Chir.* 5: 395-402, 1983.
- 13) Fiocchi A., Grasso U., Rottoli A., Travaglino P., Mazzanti P., Cazzola P., Giovanni M.: "A double-blind clinical trial of the effectiveness of a thymic derivative (Thymomodulin) in the treatment of children with atopic dermatitis". *Int. J. Immunotherapy* 3: 279-284, 1987.
- 14) Genova R., Guerra A.: "Thymomodulin in management of food allergy in children". *Int. J. Tiss. React.* 8: 239-242, 1986.
- 15) Cavagni G., Piscopo E., Rigoli E., Iuliano P., Bertolini P., Cazzola P.: "Food allergy in children an attempt to improve the effects of the elimination diet with immunomodulating agent (Thymomodulin). A double-blind clinical trial". *Immunopharmacology & Immunotoxicology* (in press).
- 16) Pulejo R., Masseria R.: "Uso della Timomodulina nell'asma bronchiale, aspetti clinici e di laboratorio".
Atti Simposio: "Inquadramento della Timomodulina negli immunomodulanti biologici".
St. Vincent 12-13 Dic. 1986 p. 133.

NOSTRE ESPERIENZE NELLA PREVENZIONE DELLA RDS NEONATALE

CASCIANO A.F., GARZETTI G.G., CIGNITTI M., ROMANINI C., CARAMIA G., *BARTOLUCCI M.A.*
CATALANI M.P.*, OSIMANI P*.

Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica-Università di Ancona

* Ospedale dei Bambini "G.Salesi" Divisione Pediatria Neonatologia Ancona-

La prevenzione della Respiratory Distress Syndrome (RDS) viene abitualmente realizzata mediante la somministrazione di aminofilline, ormoni tiroidei, etanolo, corticosteroidi, bromexina etc.. Fra questi gli steroidi hanno una rapidità di risposta notevole. Tuttavia gli steroidi hanno potenziali effetti negativi sia materni che fetoneonatali ed inoltre in alcune condizioni la loro efficacia può essere ridotta. E' stato per questo preposto l'uso dell'ambroxol di cui studi multicentrici hanno dimostrato efficacia praticamente pari a quella degli steroidi con il vantaggio di minori effetti collaterali. Dati sperimentali hanno dimostrato che l'ambroxol stimola la maturazione polmonare attraverso i seguenti meccanismi :

1. aumenta la concentrazione dei fosfolipidi del surfactante nel liquido amniotico e nell'aspirato tracheale fetale;
2. stimola lo sviluppo degli organelli intracellulari coinvolti nei processi di secrezione del surfactante;
3. favorisce l'incorporazione di precursori nei fosfolipidi dei pneumociti di II tipo;
4. aumenta la "compliance" polmonare nel coniglio neonato.

Sulla base di questi dati abbiamo somministrato l'ambroxol in gravide a rischio per RDS neonatale. Abbiamo scelto tempi diversi di somministrazione sulla base dell'urgenza dell'espletamento del parto.

Lo studio è stato effettuato in 32 gravide tra la 27° e la 37° settimana di gestazione. Di queste 9 gravide erano tra la 27° e la 31° settimana, 11 gravide tra la 31° e la 34° settimana e 12 gravide tra la 34° e la 37° settimana. I risultati preliminari del nostro studio permettono di affermare che dei casi trattati (32) il risultato è stato soddisfacente. Gli esiti immediati ea distanza meritano ampie discussioni per stabilire l'utilità e la validità nell'impiego dell'ambroxol.

DATI PRELIMINARI DELL'INDAGINE SULLA FREQUENZA DELLE IVU IN EPOCA NEONATALE PRESSO LA DIVISIONE PEDIATRIA-NEONATOLOGIA OSP."G.SALESI" AN

Caramia G.,Caucci A.,Osimani P.,Catalani M.P.,Jorini M.

Ospedale dei Bambini "G.Salesi" Div.Pediatria-Neonatologia Ancona

Abbiamo pensato di intraprendere uno studio sulle IVU in epoca neonatale perché esse rivestono un ruolo di importanza fondamentale nell'ambito della patologia del neonato e sono talvolta spia di UM e potenzialmente capaci di determinare danno renale.

A tale scopo siamo entrati a fare parte di una indagine policentrica promossa dal Gruppo di Lavoro in Neonatologia della Società Italiana di Pediatria iniziato nell'aprile 1988.Tale studio ha lo scopo di rilevare la frequenza delle IVU in epoca neonatale in una popolazione di neonati : più ampia possibile e in seconda istanza,l'incidenza e il tipo di malformazioni delle vie urinarie che a tale infezione spesso si associano.Per questo sono stati formulati due questionari,il primo dei quali è semplicemente un modulo di screening e deve essere compilato per ogni neonato inserito nello studio perché a rischio di IVU.

Il secondo modulo è detto di "rilevamento"e va compilato esclusivamente per quei neonati con diagnosi certa di IVU.

Abbiamo inserito nello studio tutti i neonati così detti a rischio di infezioni delle vie urinarie e cioè quelli con familiarità per UM,con ecografia prenatale positiva per UM e/o oligoidramnios o per altre malformazioni,con peso neonatale \geq a 1500g,con età gestazionale \geq a 33 settimane,neonati in terapia intensiva,con emocoltura o liquorcoltura positiva,con segni clinici di sospetta IVU o con parametri ematochimici e/o urinari patologici.I neonati screenati nel nido della nostra Divisione per IVU dal 1 aprile 1988 al 31 gennaio 1989 sono 106 e rappresentano il 15% dei nati in questo periodo (710 nati in 10 mesi).

I neonati con diagnosi certa di IVU sono 5 e sono tutti neonati a termine, e rappresentano lo 0,70% di tutti i nati percentuale dei sospetti indagati.

Tale percentuale non si discosta da quella riportata dalla letteratura che oscilla tra lo 0,7% e l'1% dell'intera popolazione neonatale con valori più elevati nel pretermine (2,9%).Del 106 neonati screenati 25 e cioè il 23,5%,avevano una ecografia prenatale risultata positiva per UM,ecografia che è risultata positiva dopo la nascita solo in 7 casi.Le 5 IVU diagnosticate si associano a UM solo in un caso di RVU di

IV) e in uno di megaurettere bilaterale con idronefrosi dx..
 La partecipazione a questa indagine policentrica ci ha permesso di formulare diagnosi di UM molto precocemente a meno di un mese di vita. Data l'esiguità dei nostri casi e la brevità del periodo considerato non possiamo trarre conclusioni definitive sull'incidenza delle IVU e sulla correlazione esistente tra queste e altre condizioni morbose prime fra tutte le UM, conclusioni alle quali comunque giungeranno i responsabili del Gruppo Nazionale.
 Tuttavia considerando l'importanza della patologia del tratto urinario in epoca neonatale, riteniamo opportuno che tale indagine continui su scala nazionale al fine di intervenire con la terapia medica e/o chirurgica sempre più precocemente evitando danni renali talora irreversibili ed invalidanti per i piccoli pazienti.

NATI SCREENATI	106	(15% del totale)
IVU ACCERTATE	5	(0,7% del totale nati) (4,6% degli screenati)
UM PRESENTI	2	(0,28% del totale nati) (1,8% degli screenati) (40% dei neonati con IVU)
PREDOMINANZA SESSO		80% maschi 20% femmine
GERME ISOLATO		80% E.Coli 20% Pseudomonas

INCIDENZA DELLA INFEZIONE DELLE VIE URINARIE (I.V.U.) IN EPOCA NEONATALE.

Dr. A. Belluzzi, Dr.^{sa} A. Stazzoni, Dr. F. Mazzini, Dr.^{sa} B. Poggioli
Dr. S. Fiori, Dr.^{sa} A. Lavacchini, Dr.^{sa} T. Ghini, Dr.^{sa} F. Battistini.
Div. Ped. Ospedale M. Bufalini di Cesena. Primario Prof. G. Biasini

La I.V.U. nel neonato é stata studiata da molti autori ma con risultati controversi e d'altra parte si conosce quanto frequentemente episodi di I.V.U. esitano in danno del parenchima renale nei primi anni di vita. Perciò é sembrato utile valutare in una vasta casistica questo problema.

I neonati osservati nel periodo 1968-1988 sono stati 36372 di cui 34205 di peso superiore a gr. 2500 e 2167 di peso inferiore. Questi ultimi sono stati tutti sottoposti ad esami per accertare la presenza di batteriuria.

L'incidenza generale rilevata é dello 0.16%, mentre per i neonati di basso peso l'incidenza sale allo 0.78%. Vi é una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di I.V.U. nel sesso maschile rispetto al femminile nei bimbi di peso normale; per i neonati di basso peso tale differenza non é significativa (tab. 1).

Si é riscontrata qualche difficoltà nella classificazione delle I.V.U. in alte o basse. Complessivamente il 32.7% delle I.V.U. non é risultata classificabile, mentre sicuramente alte sono risultate il 44% di I.V.U. nei bambini con peso superiore a gr. 2500 ed il 29.4% di quelle riscontrate nei bambini al di sotto di tale peso. Sicuramente basse il 34% di quelle nei bambini di peso normale ed 11.8% di quelle nei bimbi di basso peso.

Neonati osservati (n° 36372)		Neonati di basso peso	Neonati di peso normale
Infezioni	n° 58 (0.16%)	17 (0.78%)	41 (0.13%)
Maschi	n° 47 (0.27%)	10 (0.91%)	37 (0.23%)
Femmine	n° 11 (0.06%)	7 (0.63%)	4 (0.02%)

Tab.1

LA NOSTRA ESPERIENZA SUL TRATTAMENTO DEL MEDULLOBLASTOMA DELLA INFANZIA

F. PAURI, M. SCARPELLI*, I. PAPO

Divisione di Neurochirurgia, Ospedale Regionale, Ancona

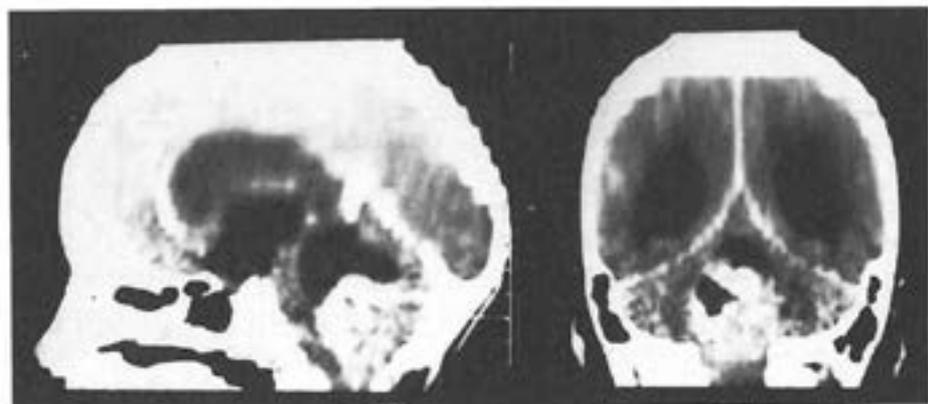
* Istituto di Anatomia Patologica - Università di Ancona

Vengono esaminati 37 pazienti in età pediatrica operati per medulloblastoma dal 1966 al 1988.

Nell'ambito del trattamento chirurgico viene valutata l'utilità del solo drenaggio ventricolare esterno pre e post-operatorio, quale metodica capace di ridurre significativamente la mortalità e la morbilità operatoria. Nella nostra casistica è risultato che il drenaggio ventricolare esterno con una pressione di uscita di 20 cm H₂O è stato in grado di controllare una ipertensione endocranica pre-operatoria e di prevenire complicanze ad essa legate nel decorso post-operatorio. La bassa mortalità operatoria (5,4%) è sovrapponibile a quella riportata da altri Autori in cui tutti i pazienti sono stati sottoposti a derivazione liquorale permanente pre-operatoria. Lo shunt si è reso necessario nel post-operatorio soltanto in 9 bambini nei quali non si era ottenuta una soddisfacente pervietà delle vie liquorali con l'exeresi del tumore. Non appare perciò giustificato un "pre-shunting" permanente sistematico che può implicare una morbilità ulteriore. Esso va riservato a bambini molto piccoli con tumori della linea mediana, con idrocefalo di notevole entità e/o in pazienti in condizioni generali scadute, nei quali la successiva rimozione del tumore deve essere dilazionata.

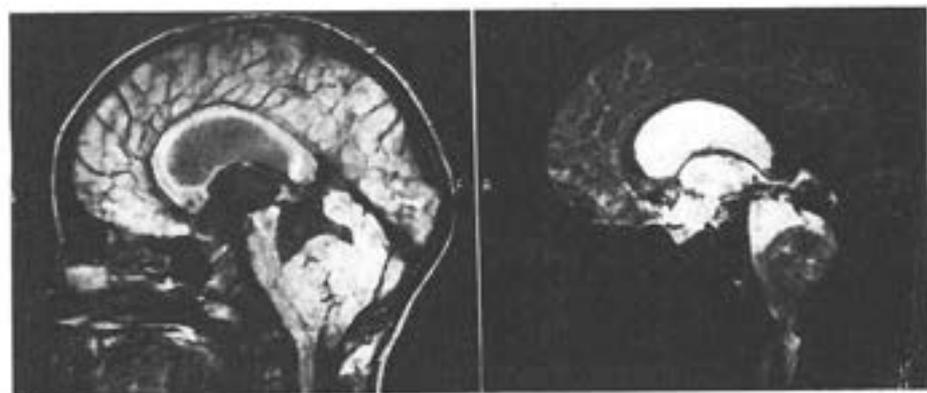
E' stata infine discussa l'ipotesi che la sopravvivenza fosse correlata con la natura istologica del tumore. E' risultato che non esiste uno stretto rapporto tra la citologia del tumore, la componente stromale dello stesso - salvo che nei desmoplastici - ed il suo comportamento biologico.

La durata della sopravvivenza probabilmente è legata a migliori tecniche di radioterapia. La radicalità dell'asportazione chirurgica non influisce, a nostro avviso, sulla sopravvivenza, mentre è in grado di ridurre sensibilmente la mortalità operatoria.



A

B



C

D

Fig. 1: Medulloblastoma di una bambina di 8 aa.

A e B: immagini di ricostruzioni alla TAC (sagittale e coronale) del tumore che occupa il IV ventricolo con severo idrocefalo associato.

C e D: lo stesso caso alla RMN con immagini sagittali pesate in T_1 e T_2 .

LA RIDOTTA INCIDENZA DELLE MALFORMAZIONI DEL SNC TRATTATE CHIRURGICAMENTE E' LEGATA ALLA DIAGNOSI PRENATALE PRECOCE ?

Pauri F.*, Valensise H., Bracalente G., Gianantoni D., Zinnai M., Vegliò P.C., Civitella C., Papo I.*, Romanini C.

Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica - Università degli Studi di Ancona

* Divisione di Neurochirurgia - Ospedale Regionale di Ancona

Dal 1984 al 1988 sono stati operati presso la Divisione di Neurochirurgia dell'Ospedale Regionale di Ancona 30 casi di malformazioni del SNC (19 idrocefali e 11 DTN). Questi dati sono stati confrontati con quelli relativi al quinquennio precedente (34 idrocefali e 17 DTN). Il trattamento chirurgico dei DTN e degli idrocefali neonatali scompensati implica elementi di urgenza tali da limitare o rendere nulli i fenomeni migratori dei pazienti in Ospedali di altre Regioni. La riduzione dell'incidenza della patologia malformativa da noi osservata negli ultimi 5 anni ci sembra significativa, dal punto di vista statistico, considerato che la Divisione di Neurochirurgia è l'unico Centro operante nella Regione Marche.

Date queste premesse ci siamo chiesti se tra i motivi di un calo così marcato, la diagnosi prenatale mediante ecotomografia abbia svolto un ruolo determinante. Nello stesso arco di tempo (1984-1988) presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Ancona sono state osservate 16 malformazioni del SNC (6 DTN, di cui 3 anencefali, 8 idrocefali, 2 microcefali). Nella maggior parte dei casi la malformazione si è verificata in coppie non a rischio ed è stata diagnosticata incidentalmente nel corso di un esame di routine. Appare pertanto fondamentale che lo studio dell'anatomia fetale, effettuato su tutte le gravide a 20 settimane, venga standardizzato e comprenda sempre l'osservazione delle strutture encefaliche e della colonna vertebrale. Il comportamento clinico di fronte alla diagnosi di malformazione del SNC è condizionato dai seguenti elementi: tipo di malformazione, presenza di anomalie associate, evolutività della lesione, epoca gestazionale ed atteggiamento della coppia. In 5 casi la diagnosi è stata effettuata prima dell'epoca di vitalità del feto: si trattava di malformazioni a prognosi severa per cui le coppie hanno deciso per l'IVG. Nei restanti casi la diagnosi in epoche più tardive ha costituito il primo passo per la programmazione tempestiva degli interventi terapeutici al fine di un miglior recupero funzionale.

Se è verosimile che la riduzione delle malformazioni del SNC neonatali sia legata ad una loro precoce identificazione in utero con successiva interruzione selettiva della gravidanza, l'esiguità della nostra casistica non ci consente di trarre conclusioni definitive al riguardo. Allo scopo di approfondire tale relazione, riteniamo utile in prospettiva uno studio collaborativo pluricentrico regionale per la valutazione retrospettiva di queste anomalie (aborti, nati vivi, morti neonatali), nonché prospettica mediante protocolli standardizzati di indagine ecografica.



Foto 1 - ECOTOMOGRAFIA: Scansione assiale dell'estremo cefalico fetale mostrante la notevole dilatazione dei ventricoli cerebrali bilateralmente (idrocefalo).



Foto 2 - ECOTOMOGRAFIA: Scansione assiale dell'estremo cefalico fetale. Si nota la voluminosa espansione sacciforme in sede occipitale (encefalocelo).

LA FIBROMIALGIA GIOVANILE PRIMARIA

Bologna Zorzi B., Luchini P., Bocca A., D'Elia R.

Divisione Clinicizzata di Pediatria-Treviso-Ospedale Regionale USL n°10

La sindrome della fibromialgia giovanile primaria è caratterizzata da dolenzia o dolore muscoloscheletrico diffuso e/o rigidità, specie mattutina con caratteristici fattori di modulazione, dall'assenza di manifestazioni di malattia sistemica, dalla negatività dei tests di laboratorio e dalla presenza in sedi multiple dei caratteristici "tender points", aree di sensibilità estreme provocate dalla palpazione anche moderata di siti anatomici specifici corrispondenti ai punti ove il paziente avverte il dolore. A tale sintomatologia, avente decorso cronico, si associa una particolare personalità caratterizzata da ansia e/o agripnia e/o cefalea tensionale e/o emicrania e/o astenia e/o colon irritabile e/o anomalie transitorie del ritmo cardiaco.

CASI CLINICI

1°: 11 aa. femmine; da alcuni anni riferisce dolore agli arti inferiori localizzato prevalentemente alle ginocchia e alle regioni surali, talvolta accompagnato ad impotenza funzionale o a zoppia transitoria. La paziente soffre inoltre di mal d'auto e di cefalea. Il dolore muscoloscheletrico tende caratteristicamente ad aumentare con l'iperattività e si attenua solo in parte con l'assunzione dei FANS. Manca qualsiasi segno clinico di malattia reumatica e i tests di laboratorio sono normali.

2°: 13 aa. e 6 ms., maschio; riferisce da alcuni mesi dolenzia muscoloscheletrica in sedi multiple comprendenti i polsi, i gomiti e le caviglie bilateralmente, la spalla, l'anca e il ginocchio dx. Il dolore risulta più molesto nelle prime ore del mattino, tende a diminuire con il riposo e sembra rispondere all'assunzione dei FANS. Il paziente soffre inoltre di cefalea e di uno stato depressivo. Assente anche in questo caso qualsiasi segno clinico o biomorale di malattie sistemiche, in particolare reumatiche.

DISCUSSIONE: Dalla valutazione dei nostri casi e di quelli, più numerosi, della Letteratura la sindrome della fibromialgia giovanile primaria può essere considerata a ragione un'entità nosologica distinta. I criteri di inclusione stabiliti da Yunus sono un utile tentativo di inquadramento anche se non sempre di facile applicazione soprattutto per la difficoltà di definire esattamente i punti dolorosi e di valutare correttamente il comportamento del bambino. Tuttavia, in attesa di più rigide definizioni che limiti le patologie etichettabili come fibromialgia, riteniamo che al momento tale sindrome possa conservare una sua autonomia tassonomica.

NEUROPATIA PERIFERICA CON ANIDROSI: DESCRIZIONE DI UN CASO.

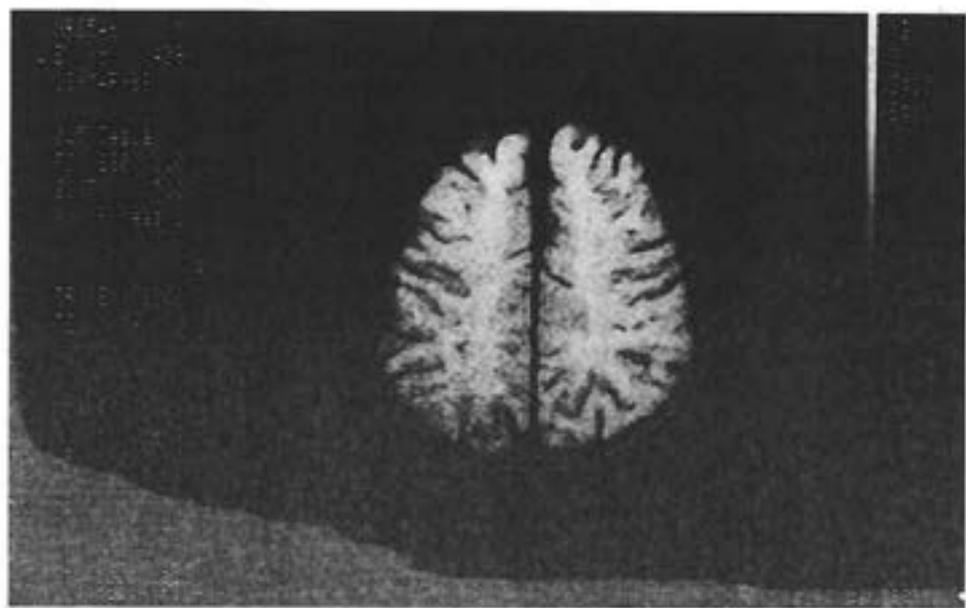
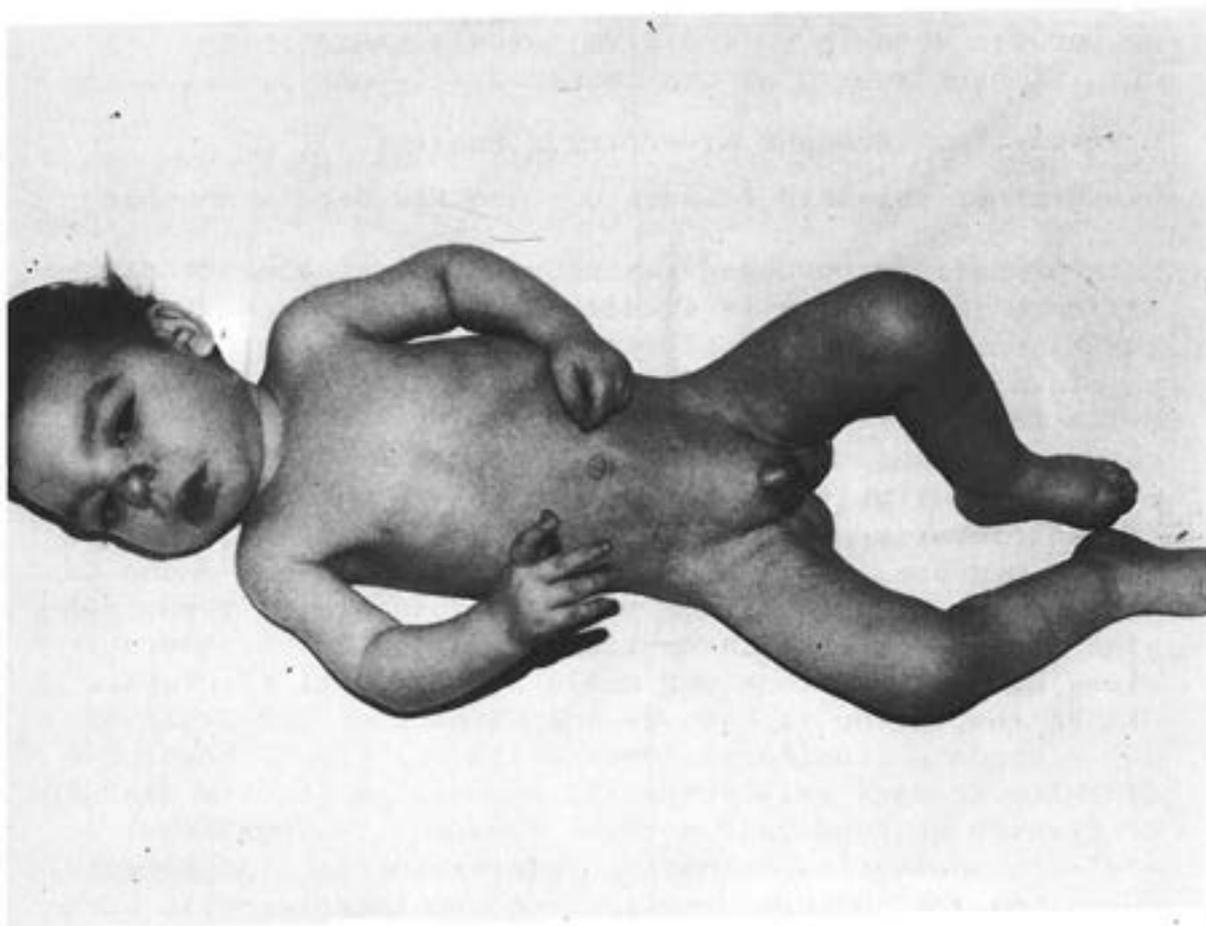
O.Gabrielli, V.Bonifazi, I.M.Rätsch, I.Carloni, L.Felici.

Istituto di Clinica Pediatrica - Università di Ancona

La neuropatia periferica con anidrosi è una affezione ad ereditarietà autosomica recessiva caratterizzata da grave ritardo psicomotorio, in sensibilità al dolore ed anidrosi, con exitus nei primi anni di vita. Descritta per la prima volta da Pinsky et al. nel 1966(1), solo pochi casi sono stati fino ad oggi riportati in letteratura. Rafel et al.(2) hanno dimostrato mediante microscopia elettronica una completa assenza di mielinizzazione del nervo radiale ipotizzando una alterata maturazione del S.N. su base metabolica. Tale affezione si differenzia dalla sindrome di Riley-Day per la presenza in quest'ultima di iperidrosi, assente nel nostro caso. CASO: M.D. nato a termine da genitori non consanguinei. P.N.Kg. 3,100, lunghezza cm.47, C.C. cm.34,5. Periodo neonatale caratterizzato da pianto debole ed ittero fisiologico. Il bambino viene alla nostra osservazione per grave ritardo psicomotorio e scarsa crescita. A 11 mesi il peso, la lunghezza e la C.C. erano < al 3° centile. All'esame obiettivo era evidente un grave ritardo psicomotorio (fig.1), ipotonia generalizzata, microcefalia e ptosi palpebrale. Era inoltre presente anidrosi, insensibilità al dolore ed una lesione ulcero-cicatrizziale a livello dell'ala nasale sx. Exitus all'età di 18 mesi. Tutte le indagini ematochimiche, metaboliche e strumentali (Rx scheletro, EMG, VCN) sono risultate nella norma. Negativa la prova all'istamina. La RMN cerebrale, eseguita con tecnica spin-echo, due echi, multi-slice ha evidenziato una scarsa differenziazione tra sostanza grigia e sostanza bianca soprattutto a livello dei centri semiovali, da interpretarsi come ritardo maturativo globale (fig.2). CONCLUSIONI: La sintomatologia del nostro paziente, caratterizzata da ritardo psicomotorio, insensibilità al dolore, anidrosi e negatività al test all'istamina, ci induce a formulare la diagnosi di neuropatia periferica con anidrosi. Gli AA evidenziano l'importanza dell'utilizzazione della MRI nelle sindromi malformative e nelle malattie di origine metabolica al fine di individuare eventuali anomalie o alterazioni che permettano un migliore inquadramento dei meccanismi patogenetici che sono alla base del ritardo mentale, sintomo frequente in tali affezioni.

1) Pinsky L., et al.: J.Pediat. 68, 1-13, 1966.

2) Rafel E., et al.: Muscle Nerve 3, 216-220, 1980.



NEUROPATIA MOTORIA E SENSITIVA (HMSN): VARIABILITA'
CLINICA NELL'AMBITO DI UNA GENEALOGIA

L.Piattella, N.Zamponi, L.Porfiri, A.Panzini

Div.Neuropsichiatria Infantile - Osp.Ped.Reg. - Ancona

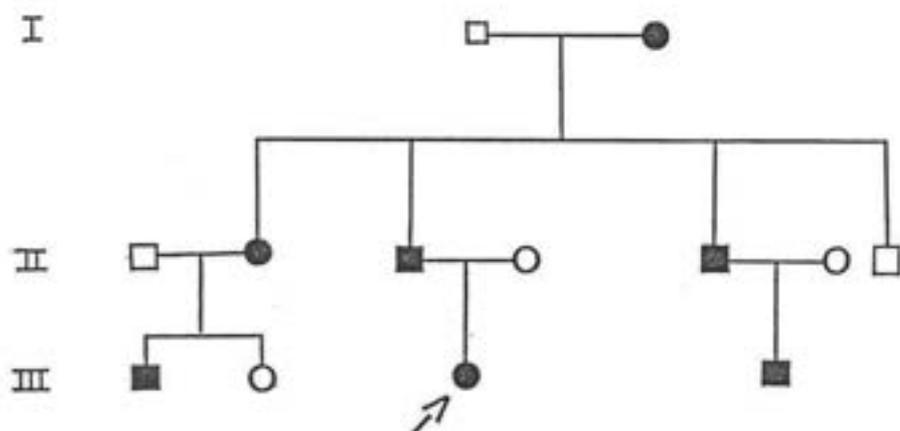
Le neuropatie eredodegenerative vengono attualmente classificate in: neuropatie ereditarie motorie e sensitive (HMSN), neuropatie sensitive (HSN), neuropatie congenite (CN). La classificazione delle HMSN sec. Dych (1975) è riportata nella TAB.1. Nell'ambito delle HMSN tipo I vi è la forma classica dominante di m.di Charchot-Marie-Tooth con quadro clinico caratteristico: atrofia muscolare peroneale, piede cavo, riflessi tendinei assenti, handicap motorio lieve, moderato o grave. Oggi è generalmente accettato che anche la m.di Roussy-Levy, forma con tremori e atassia, un tempo considerata come specifica entità nosologica, debba essere inclusa nelle HMSNI come una delle sue varianti cliniche. Gli AA descrivono il caso di una bambina di a.2 osservata per ritardo psicomotorio. EON: atassia del tronco statica e dinamica, tremori alle estremità, modesta amiotrofia distale areflessia profonda, piede cavo. Indagini diagnostiche: enzimi muscolari, m.metaboliche, elettroforesi lipoproteine, esame LCS, EEG, FOO, ECG, Rx colonna lombo-sacrale: nella norma. Indagini neurofisiologiche: ABR, PEV nella norma; VCM notevolmente rallentata (6,5 m/sec); VCS ineccitabile; SEP: aumento di latenza delle risposte. L'insieme dei dati clinici e neurofisiologici ha permesso di porre diagnosi di m. di Roussy-Levy anche in assenza di biopsia di nervo periferico. L'estensione dell'indagine anamnestica e clinico-strumentale alla genealogia paterna ha permesso di individuare altri membri affetti (TAB.2). L'espressione clinica della neuropatia in questi soggetti si è dimostrata estremamente variabile, sia per quanto riguarda l'età di insorgenza che l'evoluzione. La precocità dell'esordio e l'entità della compromissione nervosa periferica nel caso riportato evidenziano, dal punto di vista genetico, i fenomeni di anticipazione e di eredità progressiva (inizio della malattia più precoce di generazione in generazione e aggravamento da una generazione all'altra).

TAB. II

NEUROPATIE EREDITARIE MOTORIE E SENSITIVE (HMSN)
(Classificazione sec. Dyck, 1975)

- HMSN tipo I: m.di Charcot-Marie-Tooth; s.di Roussy-Levy.
 HMSN tipo II: forma neuroassonale della m.di Charcot-Marie
 HMSN tipo III: m.di Déjérine-Sottas.
 HMSN tipo IV: m.di Refsum.
 HMSN tipo V: eredoparaplegia con amiotrofia distale;
 m.di Strumpell-Lorrain.

TAB. II



LISTERIA MONOCYTOGENES : DUE CASI DI MENINGITE NEONATALE

Caramia G., Brunelli G., Caucci A., Catalani M.P., Frontini P.

Divisione Pediatria-Neonatologia

Ospedale dei Bambini "G. Salesi"

Ancona

Laboratorio Analisi

La *Listeria Monocytogenes* (L.M.) è un germe Gram positivo responsabile di infezioni feto-materne gravi fra cui le meningiti e le meningoencefaliti neonatali, responsabili di alta mortalità e sequele neurologiche. Nella gestante l'infezione può sopraggiungere in qualsiasi mese, la frequenza massima si ha fra il 6° e 8° mese di gravidanza. Dato che il tempo vaginale raramente risulta positivo è necessario ricorrere alla emocoltura nei casi di febbre gravidiche dubbie; anchè l'amniocentesi per via transaddominale può essere utile. L'incidenza dell'infezione neonatale è molto incerta (0,2-0,3% delle nascite) in quanto tale etiologia nei casi di morte endouterina del feto spesso sfugge. La sintomatologia può essere già presente alla nascita e di solito esordisce entro i primi 2-4 giorni di vita, a seconda che l'infezione sia avvenuta per via transplacentare o nel momento del parto, oppure addirittura in ambiente ospedaliero. Abbiamo ritenuto opportuno comunicare due nostri casi, pervenuti da nosocomi diversi, a distanza di pochissimi giorni, tanto per la rarità dei casi osservati nella letteratura Italiana che per il buon esito finale di entrambi, senza alcun reliquato. I due casi avevano un normale peso per l'età gestazionale (40 settimane) ed in comune lo esordio febbrile in 3° giornata di vita e lo stato settico con liquor purulento, emocoltura positiva per la L.M.. Entrambi sono stati trattati con Rifampicina e Ceftriaxone sino alla individuazione del germe, momento in cui la cefalosporina è stata sostituita dall'Ampicillina (farmaco di prima scelta). La Rifampicina è stata sospesa dopo 10 giorni, la Ampicillina dopo 20 giorni. Alla terapia antibiotica è stata associata la terapia immunoglobulinica. Dimessi entrambi dopo un mese di degenza e venuti a controlli successivi sono risultati sempre nella norma sia sotto il profilo somatico che neuro-psico-motorio. Si sottolinea la necessità di pensare a tale agente patogeno come agente etiologico di sepsi-meningiti in età neonatale precoce, come già avviene in molti paesi stranieri e alcune peculiarità del decorso clinico.

POLMONITI DA PNEUMOCYSTIS CARINII IN SOGGETTI AIDS, FIGLI DI MADRI HIV POSITIVE

Clerici Schoeller M., * Plebani A., * Caramia G., Catalani M.P.

*Clinica Pediatrica I Università di Milano

Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Divisione Pediatria-Neonatologia - Ancona-

La patologia polmonare da *Pneumocystis Carinii* (PCP) in età pediatrica è stata sempre molto temuta sia perché, una volta diagnosticata, è rapidamente mortale, sia perché è difficile una diagnosi precoce. La difficoltà della diagnosi risiede nel fatto che il quadro clinico non è caratteristico, il quadro radiologico non è predittivo, i reperti ematocimici non sono, almeno fino ad oggi, molto significativi e l'isolamento del germe è ancora molto difficile in quanto non si trova nella saliva o nel faringe, dove potrebbe essere facilmente prelevato, ma quasi esclusivamente a livello alveolare.

Nell'AIDS la patologia da *Pneumocystis Carinii* (PC) è ancora più drammatica perché più rapidamente mortale nella prima infanzia e perché rappresenta la patologia da infezione opportunistica più frequente, colpendo l'80% degli adulti e il 60% dei bambini.

In questi pazienti il quadro polmonare è quello di una polmonite alveolare, a differenza del neonato immaturo nel quale prevale la componente interstiziale. Dal punto di vista clinico i segni non sono specifici e l'esordio può essere subdolo ma anche rapido tanto da portare all'exitus nel giro di breve tempo se non si interviene con una terapia adeguata. Anche il quadro radiologico non è predittivo di infezioni da PC, tanto che per superare l'ostacolo si è anche ricorsi, nei casi dubbi o negativi, alla scintigrafia con Gallio 67 citrato con risultati peraltro poco soddisfacenti. Le metodiche sierologiche non sono per altro ancora del tutto attendibili per cui la diagnosi deve necessariamente essere confermata dall'esame parassitologico diretto su campioni di materiale prelevato con il lavaggio bronco-alveolare centrifugato o su campioni biotici opportunamente trattati e colorati.

Presso la Clinica Pediatrica I dell'Università di Milano dal 1985 vengono seguiti bambini figli di madri HIV + appartenenti a categoria a rischio; altrettanto avviene presso la Divisione Pediatria-Neonatologia dell'Ospedale dei Bambini "G. Salesi" di Ancona..

La casistica di entrambi i Centri è riportata nella Tab.1.

Se la terapia è instaurata precocemente e in particolare se si tratta del 1° episodio di PCP si ha un buon risultato nel 60-80% dei casi. La terapia si avvale essenzialmente di due farmaci: TMP-SMZ e pentamidina. La posologia del TMP-SMZ è di 20mg/Kg/die ev o per os in 4 somministrazioni; la posologia della Pentamidina è di 4mg/Kg/die ev in 1-2h.

Gli effetti collaterali del TMP-SMZ sono rappresentati da rash, anemia, leucopenia, trombocitopenia, intolleranza gastro-intestinale, innalzamento delle transaminasi, mentre la pentamidina può dare nefro-epatotossicità, ipotensione, ipoglicemia, neutropenia, ascessi sterili in sede di iniezione. Per il trattamento della PCP sono stati utilizzati altri far-

maci quali l'Efluornitina, il Dapsone associato al TMP, il Trimetrexate associato alla Leucovorina, ma non sono comunque privi di tossicità specie a livello midollare. Alcuni dati riportati in letteratura evidenziano una maggiore efficacia del trattamento convenzionale se ad esso si associa la terapia con steroidi che diminuiscono l'infiltrato infiammatorio a livello alveolare e rallentano la degradazione del surfactant mediante inibizione della fosfolipasi A₂. Ancora però non si hanno indicazioni precise per quanto riguarda il dosaggio, la somministrazione e la durata del trattamento steroideo. La frequenza di polmoniti recidivanti da PC nei malati immunodepressi e il progressivo peggioramento della prognosi ad ogni nuovo episodio ha portato all'indicazione di una chemioprolifassi con TMP-SMZ alla dose di 5mg/Kg/die in 2 somministrazioni.

	N° barb. AIDS	SESSO	RANGE ETA DIAGNOSI	PCP	TERAPIA TMP-SMZ	TERAPIA TMP-SMZ + STEROIDI	DECEDUTI x PCP	VIVENTI
CLINICA PED. I MILANO	15	8 F 7 M	3 m 3 a	7	5	2	5 4 PCP 1 PCP+CMV	2
DIV. PED-NEONAT. ANCONA	3	1 F 2 M	3 m 5 m	2	1	1	2	1

Tab. n°1

PREVALENZA DI STREPTOCOCCHI β -EMOLITICI DI GRUPPO A
RESISTENTI ALL'ERITROMICINA. STUDIO PROSPETTICO DI UN
CASISTICA DI QUATTRO ANNI.

Borzani M.^o, Cogliati C.^o, Arcuri C.^{*}, Varotto F.^{*}, Garlaschi

^o Clinica pediatrica I Università di Milano

^{*} Lab. Ricerche Cliniche I.C.P. Milano

La prevalenza di streptococchi β -emolitici di gruppo (SGA) eritromicino resistenti (E/R) descritti per la prima volta da Lowbury nel 1959 (1) è progressivamente aumentata.

In Giappone sono stati riportati picchi di prevalenza intorno al 60%, negli Stati Uniti picchi del 22%, mentre in altre aree geografiche sono rimasti sotto il 10 (2,3,4,5).

Maryuama, nel 1976 in Giappone ha valutato che il consumo di eritromicina è stato di 160 T (Ton) con un consumo totale di antibiotici nel 1974 di 750 T (Ton), pari a 7,5 gr./persona/anno.

I risultati (vedi tabella 1) hanno evidenziato nel 1985 una prevalenza di SGA E/R del 1,7 % (su 668 isolati), nel 1986 del 6,3% (su 985 isolati) nel 1987 del 6,2% (su 1041 isolati) nel 1988 del 8% (su 974 isolati).

Questi dati evidenziando un incremento di ceppi E/R impongono un approccio terapeutico più attento nei confronti della faringite streptococcica ed un uso oculato del test rapido di identificazione di SGA in quanto non permette l'individuazione delle resistenze (6).

Bibliografia

1. Lowbury et Al. (1959) J. Clin. Path. 12, 163-169
2. Arthur et Al. (1981) Am. J. Dis. Chil. 135, 288
3. Dixon et Al. (1979) "Pathogenetic Streptococci" pp 272-288 Reedbooks
4. Finland et Al. (1976) Antimicrob. Agents Chemoth. 9, 103-107
5. Haddy et Al. (1982) Ped. Infect. Dis. 1, 236-238
6. Borzani et Al. (1989) Chemioterapia In press

Tabella 1 Allegata al lavoro
 Prevalenza di streptococchi etc. di Borzani M. et Al.
 Clinica Pediatrica I Università du Milano

Anni	85	86	87	88
TF	4232	6176	5914	6948
SGA	668	985	1041	974
%	15.7	15.9	17.6	14.0
E/R	12	82	65	78
%	1.7	6.3	6.2	8.0

Tab. 1

SEPSI DIFFUSA DA SERRATIA MARCESCENS IN ETA' NEONATALE : CASO CLINICO

Caramia G., Brunelli G., Caucci A., Catalani M.P., Osimani P.

Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Div. Pediatria-Neonatologia Ancona

In questi ultimi anni l'incidenza delle infezioni ospedaliere causate dalla *Serratia Marcescens* (S.M.) è notevolmente aumentata. La capacità di sopravvivere nell'ambiente e nei diversi "carriers", e di diffondersi, associata alla precoce resistenza a diversi antibiotici, spiega in parte il ruolo crescente di questo microrganismo nelle infezioni nosocomiali. L'incidenza riscontrata dai vari A.A. (Meers e coll.) oscilla dallo 0,5 al 3% delle infezioni ospedaliere.

La S.M., riconosciuta come germe patogeno per l'uomo dal 1959, è stata inserita nella famiglia delle Enterobacteriaceae e correlata al gruppo della *Klebsiella*. È fra i primi 15 germi patogeni più frequentemente isolati in ambito ospedaliero (Acar).

Dal punto di vista clinico il germe può essere responsabile di vari tipi di infezioni nosocomiali a carico di vari apparati: urinario, respiratorio, cardiaco, scheletrico, ecc.. A questo riguardo riportiamo un caso giunto alla nostra osservazione in 17 giornata di vita. Il lattante era nato da parto eutocico, dopo gravidanza regolarmente giunta a termine. All'ingresso le condizioni generali erano gravi presentando meningite, osteomielite, ascessi multipli sia epatici che splenici, interessamento dei tessuti molli in varie sedi. Gli esami colturali del materiale prelevato nei vari distretti hanno evidenziato la presenza della S.M. Il lattante è stato sottoposto a terapia antibiotica con ceftriaxone e netilmicina per 20 giorni, il secondo antibiotico veniva poi sostituito con la rifampicina per altri 10 giorni, controllando sempre la funzionalità epatica. Successivamente si è passati alla associazione cefazidima e netilmicina per altri 30 giorni, per continuare poi con il cotrimoxazolo. Mentre gli ascessi epatici e splenici rapidamente si risolvevano, l'interessamento osseo migliorava più lentamente, presentando una riaccensione del processo infiammatorio a livello osseo. Questo dato conferma la precoce tendenza alla resistenza agli antibiotici suggerendo quindi la necessità di cambiare il farmaco quando non ci sia una risposta pronta ed adeguata (Braver e coll.).

INCIDENZA DELLA MALATTIA DI KAWASAKI PRESSO LA DIVISIONE PEDIATRICA DELL'OSPEDALE
"G.SALESI" DI ANCONA: ATTUALITA' TERAPEUTICHE

G.Caramia, G.Taddei, M.G. Bettuzzi*, A.L. Rocchi, P. Osimani

Ospedale dei Bambini "G.Salesi" Divisione Pediatria Neonatologia - Ancona -

*Ospedale "G.M. Lancisi" Divisione Cardiologica - Ancona -

Dal dicembre '85 al marzo '89 sono giunti alla nostra osservazione 10 casi di malattia di Kawasaki la cui diagnosi è stata posta in base alla presenza di almeno cinque dei sei segni clinici "maggiori" accettati dal CDC di Atlanta ed alla alterazione dei parametri biomorali proposti (Signoretto A. e coll.; Tamburlini G., Strinati R.; Morens D.M.). Nei nostri pazienti abbiamo riscontrato cinque o sei segni clinici "maggiori" e gli esami di laboratorio mostravano le alterazioni caratteristiche della malattia: aumento degli indici di flogosi (VES, PCR, mucoproteine, leucociti, alfa₂-globuline), piastrinosi, aumento delle transaminasi, della beta-tromboglobulina, del fattore VIII e del rapporto CD4/CD8. Dal momento che, come è ormai a tutti noto, la complicanza più pericolosa della malattia è rappresentata dalla formazione di aneurismi delle coronarie, in tutti i nostri pazienti è stata eseguita l'ecocardiografia bidimensionale anche per più volte, allo scopo di cogliere i minimi segni iniziali dell'eventuale coinvolgimento cardiaco. Solo in due dei nostri pazienti si è avuta la formazione di piccoli aneurismi a carico di una o di entrambe le coronarie peraltro regrediti completamente in un caso, mentre nel secondo paziente controlli successivi hanno evidenziato un ispessimento (fibrosi?) nella sede del precedente piccolo aneurisma della coronaria sinistra; un paziente ha presentato modesto versamento pericardico pure regredito in breve tempo, mentre gli altri hanno avuto segni di vasculite coronarica senza evoluzione aneurismatica. In accordo con la letteratura internazionale (Dums J.C. e coll.; Hicks R.V.; Melish M.E.), il trattamento dei nostri pazienti è stato effettuato con ASA e dipiridamolo in tutti i casi (Caramia G. e coll.) ed abbiamo usato le gamma-globuline alle dosi consigliate (400 mg/kg/die per 5 gg.) solo in casi selezionati (Furusho K. e coll.). Da un anno facciamo parte di uno studio policentrico nazionale che fa capo al Gruppo di Studio di Cardiologia Pediatrica (coordinatrice E. Pedroni-Pavia-) che ha stilato un protocollo terapeutico e di follow-up della malattia al quale tuttora ci atteniamo e che prevede l'uso in tutti i pazienti senza alterazioni coronariche, oltre che di ASA e dipiridamolo a dosi leggermente variate rispetto a quanto fatto in precedenza, anche di gamma-globuline (Endobulin Immuno) alle dosi precedentemente riferite, mentre nei pazienti con anomalie coronariche significative si aggiungerebbe anche l'uso dell'eparina e la terapia con ASA e dipiridamolo si dovrebbe protrarre fino a due mesi dalla normalizzazione ecocardiografica.

Viene sottolineata la relativa frequenza dell'affezione che non sempre si presenta ed ha un decorso drammatico come riportato in altri Paesi (Giappone), ma che va opportunamente riconosciuta e trattata onde evitare i danni cardiaci su riportati.

LA SINDROME DI PENA-SHOKEIR I: DESCRIZIONE DI UN CASO.

Caramia G., Rossi R., Caucci A., Catalani M.P., Rocchi A.L.

Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Divisione Pediatrica-Neonatologica Ancona

La sindrome di Pena-Shokeir I è caratterizzata da ipoplasia polmonare, ipertelorismo, problemi neurologici, criptorchidismo, piedi torti, camptodattilia, impianto basso delle orecchie, depressione del filtro nasale, (polidramnios). Tale sindrome ha una incidenza di 1:12.000 ed una frequenza di eterozigoti 1:55. La prognosi di tale sindrome è infausta a causa dell'ipoplasia polmonare, non superando il 3°-5° mese di vita.

Caso Clinico: B.G. viene ricoverato per malformazioni multiple. Nato a termine 38,5 settimane di gestazione, peso alla nascita Kg. 4,050 (>97° P), lunghezza cm. 57 (>97° P), circonferenza cranica 38,8 cm. (>97° P) circonferenza toracica cm. 35 (25° P). Alla nascita era presenta polidramnios. L'esame obiettivo evidenziava macrocrania, ipertelorismo, impianto basso delle orecchie, torace ipoplasico, sproporzionato al resto del corpo, addome voluminoso, criptorchidismo, piedi torti, vari bilaterali, depressione del filtro nasale, rientramenti epigastrici. Reperto ascoltorio - cardiaco: nella norma, a livello toracico si apprezzava un respiro stertoroso. L'esame neurologico evidenziava la quasi totale assenza dei movimenti spontanei, ipotonia marcata, pianto assente, riflessi arcaici molto scarsi, suzione presente.

Normale il cariotipo. L'Rx torace mostrava una ipoplasia con deformazione della gabbia toracica, acuta angolazione di tutti gli archi costali in entrambi gli emitoraci, ombra cardiaca nei limiti. L'ecografia cerebrale rilevava lieve dilatazione ventricolare. All'ecografia addominale gli organi ipocondriaci erano normali per struttura e dimensioni. Le condizioni del paziente andavano progressivamente peggiorando e dopo circa 30 gg. dal ricovero il piccolo decedeva per insufficienza cardio respiratoria.

L'autopsia confermava l'ipoplasia polmonare con sub-stelectasia bilaterale, strotfia della tonaca media delle arterie polmonari, ipertrofia del diaframma, inoltre substenosi del dotto cistico con ipoplasia della colecisti, megauretere bilaterale. In base alla ipoplasia polmonare, all'obiettività neurologica, alle malformazioni minori associate, all'evoluzione rapidamente mortale si è posta diagnosi di S. Pena-Shokeir I anche se il paziente presentava alla nascita uno sviluppo normale. Tale sindrome sembra essere dovuta ad un processo degenerativo del sistema nervoso con conseguente strotfia muscolare neurogena e ridotta motilità. Va comunque distinta dalla trisomia 18 per alcuni sintomi comuni e dalla sindrome S. Prune-Bellei con la quale presenta in comune il criptorchidismo ed il megauretere.

EPIDERMOLISI BOLLOSA : UN CASO CLINICO

Caramia G.,Caucci A.,Brunelli G.,Catalani M.P.,Cinti S.

Ospedale dei Bambini "G.Salesi" Div.Pediatria-Neonatologia Ancona
Istituto Anatomia Umana Normale Università Ancona

Gli Autori descrivono un caso di Epidermolisi bollosa (E.B.)venuto alla loro osservazione subito dopo la nascita.

La paziente,nata da parto eutocico,a termine,ha presentato alla nascita pemfigo bolloso diffuso e desquamazione della cute.

Lo stato generale è stato grave fin dall'ingresso e le lesioni provocate dalla malattia su tutto il soma sono state ingravescenti fino a portare a cicatrizzazioni deturpanti delle mani e dei piedi.

La diagnosi clinica è stata posta al momento del ricovero per le caratteristiche lesioni cutanee della malattia,mentre successivamente si è accertata l'etiologia.La paziente è deceduta in 13 giornate di vita per collasso cardio-circolatorio nonostante i vari presidi terapeutici messi in atto.

Lo studio istologico della cute della paziente,sia al microscopio ottico che a quello elettronico,ha confermato la diagnosi clinica,ed ha indicato il tipo di E.B. (forma cicatriziale letale,come da classificazione di Person);la conoscenza di questo dato è stata di notevole importanza per il consiglio genetico ai genitori dal momento che la malattia si trasmette in modo autosomico recessivo.

Il termine E.B. si riferisce ad un gruppo di disordini genetici caratterizzati dallo scollamento degli strati intraepidermici o sub-epidermici della pelle come risultato di ogni minimo trauma.

Le varianti più lievi della malattia hanno una frequenza di 1 caso ogni 50.000 nascite,mentre quelle più gravi 1 caso ogni 500.000 nascite.

Nella E.B. autosomica recessiva le lesioni (bolle da distacco dermo-epidermico) di solito compaiono subito dopo la nascita alle mani e ai piedi e nella zona sacrale per minimi traumi.

Le unghie possono essere perdute e le cicatrici sono deformanti.

I pazienti sono nutrizionalmente molto compromessi anche per la perdita di proteine attraverso la cute.La prognosi è sempre infausta in particolare per le complicanze tossi-infettive.

TREND DELLA STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO (S.I.P.) NEL COMPRESO
RIO CESENATE DAL 1965 AL 1988.

Dr. F. Mazzini, Dr.^{sa} B. Poggioli, Dr. A. Belluzzi, Dr. A. Neri,
Dr.^{sa} A. Lavacchini, Dr. S. Fiori, Dr.^{sa} T. Ghini, Dr.^{sa} F. Battistini.
Div. Ped. Ospedale M. Bufalini di Cesena. Primario Prof. G. Biasini

Dal 1965 al 1988 presso la Divisione Pediatrica dell'Ospedale M. Bufalini di Cesena, sono stati diagnosticati 76 casi di S.I.P. su 51764 bambini nati nella U.S.L. 39. L'incidenza della S.I.P. nel periodo da noi considerato è risultata del 1.5 per mille con un aumento statisticamente significativo (chi square test e Pearson's correlation coefficient) nei quinquenni considerati (tab. 1); il rapporto maschio/femmina è di 3.5/1.

E' stato condotto uno studio sulla sintomatologia in 88 bambini ricoverati, risultanti dalla somma fra i 76 nati nella U.S.L. 39 ed altri 12 nati fuori di questa. Di questi 88 bambini il 58.1% erano primogeniti ed il 31.3% secondogeniti; l'88.6% erano nati a termine e l'11.4% pretermine. In un solo caso l'anamnesi familiare era positiva per S.I.P.

La patologia si è manifestata in tutti i casi con vomito - nel 72.7% a getto - , nel 45.4% dei pazienti associato a ritardo dell'accrescimento e nel 2% ad oliva pilorica clinicamente apprezzabile. La sintomatologia iniziava al 25.3° giorno; l'epoca media di diagnosi era al 37.5° giorno.

La metodica rivelatasi determinante ai fini diagnostici è stata la radiografia gastro-duodenale con pasto baritato.

L'intervento chirurgico è stato effettuato in 84 casi su 88 (3 casi sono stati trattati con terapia medica ed 1 è stato trasferito).

Il ritardo medio fra epoca della diagnosi ed intervento chirurgico è stato di 0.9 giorni.

U. S. L. 39

	N° nati	N° S.I.P.	S.I.P. ‰
1965 - 1969	14110	14	1
1970 - 1974	13140	15	1.1
1975 - 1979	10628	13	1.2
1980 - 1984	8220	20	2.4
1985 - 1988	5666	14	2.5
	51764	76	1.5

Statisticamente significativo al Chi Square Test ed al Pearson's correlation coefficient.

Tab. 1

ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DELL' INFANZIA. DESCRIZIONE DI UN CASO

A. Biasini, A. Belluzzi, S. Fiori, F. Battistini, A. Lavacchini,
A. Stazzoni, B. Poggioli, T. Ghini, F. Mazzini

Div. Ped. Ospedale M. Bufalini- Cesena. Primario Prof. G. Biasini

Una bambina dell'età di un anno e sette mesi si presentò con pallore ed anemia rapidamente ingravescente (l'Hb scese a 5,6 g%ml ed i reticolociti all'uno per mille in due settimane). All'anamnesi non emorragie, ma solo un episodio catarrale delle prime vie respiratorie trattato con espettoranti. Sideremia 170 gamma% ml, esami di routine e ricerche virologiche neg; l'aspirato midollare mostrò una sostanziale eritroblastopenia ed una linfocitosi senza atipie.

La bimba fu solamente trasfusa con una unità di globuli rossi concentrati e si osservò nel tempo l'andamento ematologico. a quattro settimane dall'esordio si verificò una ripresa dei reticolociti la cui conta salì a 28 per mille ed una salita spontanea dell'Hb a 11 g%ml. A due mesi dalla comparsa della malattia l'emoglobina era 13 g%ml; un aspirato midollare ottenuto in questo periodo evidenziò una popolazione eritroblastica regolarmente rappresentata.

LINFOCITOSI INFETTIVA ACUTA O MALATTIA DI CARL SMITH: DESCRIZIONE DI UN CASO.

Caramia G., Rossi R., Taddei G., Franceschini F., Bartolucci M.A.

Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Divisione Pediatrica-Neonatologica - Ancona-

La linfocitosi infettiva acuta o malattia di Carl-Smith è una patologia caratterizzata da iperlinfocitosi sin dai primi sintomi clinici, con valori superiori ai 20.000 mm³ sino ai 120.000 mm³ cui si associa spesso una notevole eosinofilia. La febbre è moderata o assente, sovente è presente un interessamento rinofaringeo con tosse, più raramente bronchiale o polmonare: può essere presente un esantema scarlattiniforme. Più frequente è la sintomatologia digestiva, con distensione addominale e diarrea, può essere presente una reazione meningea latente. La malattia colpisce prevalentemente neonati e bambini, l'andamento è epidemico, l'eziologia sconosciuta ma sembra siano in causa degli enterovirus, la prognosi è buona. Per la linfocitosi spiccata l'affezione viene posta in diagnosi differenziale in particolare con la pertosse, la mononucleosi e la LLA. Caso clinico: B.M. di ms. 4 viene alla nostra osservazione per episodi catarrali recidivanti, sospetta fibrosi cistica e linfocitosi spiccata da 2 settimane. Negativa l'anamnesi familiare, mentre nell'anamnesi personale era presente un esantema scarlattiniforme 7 gg. prima del ricovero. All'ingresso il bambino si presentava in discrete condizioni generali, pressoché scomparso l'esantema, tosse sporadica rari ruminari crepitanti alle basi, alvo moderatamente diarroico, nulla a carico dei vari organi ed apparati, l'esame neurologico era nella norma. Gli esami ematochimici confermavano una elevata linfocitosi, G.B.35.900, 70% linfociti, 2.800 eosinofili mm³, con modesta alterazione degli indici di floccosi. L'RX torace evidenziava un'accentuazione della trama di tipo congestizio specie in sede iloparailare, tutti gli altri esami eseguiti: ECG, test del sudore ripetuto più volte, ricerca parassiti, coprocultura, urino cultura, tampone faringeo, ricerca anticorpi antinucleo, antiDNA, antipertosse, anti virus EB, antiviruses respiratori, antienterovirus, l'eco renale e la ricerca sangue occulto nelle feci erano negativi. La sintomatologia respiratoria intestinale è andata progressivamente migliorando senza terapia medica ed il bambino ha ripreso a crescere. Nel volgere di un mese gli indici di floccosi si sono spenti mentre la linfocitosi si è progressivamente ridotta e l'eosinofilia normalizzata. Posta diagnosi di linfocitosi infettiva acuta in base al quadro clinico, ai dati ematologici e all'evoluzione non si è ritenuta opportuna una biopsia midollare per escludere una leucemia. È stata invece eseguita una tipizzazione linfocitaria dato che in Letteratura viene riportata da alcuni Autori una prevalenza di linfociti CD4, da altri una prevalenza di linfociti B. Viene sottolineato il quadro clinico molto variabile, la relativa rarità e la necessità di ricordare tale quadro morboso onde evitare inutili accertamenti talora invasivi.

SEGNALAZIONE DI UN CASO DI RACHITISMO IPOFOSFATEMICO CON
IPERCALCIURIA.

A. Pisani, R. Tobaldi, M. Staffolani, M. Cecconi.

Clinica Pediatrica dell'Università di Ancona.

Allo stato attuale delle conoscenze è possibile delineare tre tipi di rachitismo renale primitivo ereditario con ipofosfatemia: 1) la forma classica di rachitismo ipofosfatemico familiare 2) la malattia ossea non rachitica ipofosfatemica 3) il rachitismo ipofosfatemico con ipercalciuria. Il primo tipo descritto da Albright, è trasmesso secondo un meccanismo dominante legato al sesso ed è associato a normali o bassi livelli serici di 1,25 (OH) 2D e a bassa escrezione urinaria di calcio. La seconda forma, descritta da Sriver, è trasmessa in maniera autosomica dominante ed è caratterizzata oltre che dalla marcata ipofosfatemia a cui si associano normali livelli di 1,25 (OH) 2D, anche dall'assenza di lesioni rachitiche e dai normali valori di calciuria. Recentemente Tieder ha descritto un'ulteriore entità nosologica trasmessa con meccanismo autosomico recessivo che paradossalmente presenta elevati livelli di 1,25-(OH)2D e ipercalciuria. A tale proposito vogliamo presentare il caso clinico di un bambino giunto alla nostra osservazione per rachitismo e grave ipostaturalità. Il quadro biumorale era caratterizzato da ipofosfatemia, elevati valori di fosfatasi alcalina, ipercalciuria, proteinuria di tipo tubulare e deficit della concentrazione urinaria. Tali anomalie sono risultate essere poco sensibili alla contemporanea somministrazione di fosfati e di 1,25(OH)2D anche ad alti dosi, mentre hanno risposto in maniera più soddisfacente al trattamento con solo fosfati. Tale comportamento unitamente ai dati clinici e laboratoristici, deporrebbe per la forma di rachitismo ipofosfatemico con ipercalciuria di Tieder. Royer nel 1962 descrisse una forma di ipercalciuria idiopatica con nanismo, osteopatia e lesioni renali, molto simile alla varietà di rachitismo descritto da Tieder, ma restano ancora da definire le possibili relazioni che intercorrono tra le due forme morbose.

IPERVITAMINOSI ASSOCIATA A E D CON NEFROCALCINOSI E ACIDOSI TUBULARE DISTALE.

Caramia G., Compagnoni L., Galassi N., Gregorini S., Rosini A.

Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Divisione Pediatria - Neonatologia Ancona

L'ipervitaminosi associata A e D rappresenta un'evenienza rara in età pediatrica. Viene segnalato un caso occorso alla nostra osservazione. Caso Clinico: M.E., femmina, 8 ms. (peso 3°P, h. 75°P, circ. cran. <50°P). Viene a ricovero perché da circa 2 mesi presenta anoressia, stipsi, arresto della crescita e da alcuni giorni polidipsia, poliuria e flogosi delle alte vie respiratorie. Dall'anamnesi emerge che da circa 3 ms. la bambina è sottoposta a terapia iniettiva con 100.000 U. di vitamina A e 20.000 U. di vitamina D al giorno. E.O. : condizioni generali scadute, ipereccitabilità, cute arida e disidratata, lesioni eritematose e teleangectasie alle guance, faringe molto iperemico e tonsille ipertrofiche. Laboratorio: Calcemia elevata (15 mg%), calciuria elevata (16,9 mg/Kg/die), alterazione di tutti gli indici di flogosi (G.B.=16.000, VES=104 alla 1^h, mucoproteine=264, PCR=8,2), Azotemia Creatinemia Riassorbimento tubulare del fosforo, elettroforesi delle proteine urinarie, P.A. tutto nella norma; Ph urinario 5,5, Peso specifico urinario 1005, acidosi spiccata all'equilibrio ac. basico; EEG: note di sofferenza encefalica lieve diffusa; eco cerebrale: cavità ventricolari ai limiti superiori della norma; eco renale: iperecogenicità delle piramidi renali con quadro orientativo di nefrocalcinosi. L'anamnesi, la clinica e i reperti di laboratorio depongono per intossicazione da ipervitaminosi A e D associata con conseguente nefrocalcinosi ed acidosi tubulare distale. Si inizia quindi terapia con bicarbonato di Na (12 mEq/die) e dieta priva di calcio. Dopo circa 15 gg. la calcemia si normalizza (10,6 mg%); la calciuria è ancora elevata 18,6 Kg/die; il Ph urinario 6,5; il P.S. urinario è di 1010; riprende la crescita ponderale e le condizioni generali migliorano notevolmente. La dieta priva di calcio è stata continuata per altri 2 ms. dopo la dimissione e la terapia con bicarbonato per altri 3 ms.. A 13 ms. dalla diagnosi, attualmente, le condizioni generali sono buone (Peso, h., circ. cran. tra il 25° ed il 50°P), Ph urinario 6,5, peso specifico urinario 1020, ecografia cerebrale ed EEG nella norma; l'ecografia renale conferma invariata l'iperecogenicità delle piramidi renali. Nella norma la prova di concentrazione urinarie con Minirin, la calciuria, la calcemia, la clearance delle proteine urinarie.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le manifestazioni cliniche da ipervitaminosi A a carico della cute e delle mucose sono legate all'eccessiva stimolazione che il retinolo (forma attiva della vit. A) svolge a livello delle cellule a secrezione mucosa nei processi di cheratinizzazione. Non è invece chiaro il meccanismo patogenetico responsabile dell'aumento della pressione in-

tracranica e perché si realizza una ipercalcemia anche se l'eccesso di vitamina A indurrebbe un aumentato turnover degli osteoclasti e conseguente incremento della fosfatasi alcalina.

La vitamina D svolgerebbe invece un ruolo attivo nel meccanismo omeostatico che controlla il metabolismo del calcio, tanto da essere il suo ruolo paragonabile a quello di un vero ormone. La concentrazione ematica dello ione calcio deriva da un equilibrio esistente tra la mobilizzazione, che avviene a livello osseo, e il riassorbimento, che si attua a livello intestinale oltre all'intake dietetico. In una situazione di ipervitaminosi D la compromissione della funzionalità renale è assai precoce e la poliuria, la polidipsia, la nicturia sono conseguenza dell'inibizione dell'ormone antidiuretico dovuta all'ipercalcemia. L'ipercalcemia prolungata diventa causa di deposito di sali di calcio nel parenchima renale con nefrolitiasi e/o nefrocalcinosi.

Il quadro clinico oltre che per la rarità, le possibili complicanze e gli esiti a distanza viene riportato per sottolineare l'importanza di una più attenta somministrazione dei farmaci, in particolare di quelli più potenzialmente tossici.

IPERVITAMINOSI: SINTOMI

Vitamina A

Lesioni cutanee eritemato-desquamat.
Fessurazioni labiali
Prurito
Disidratazione
Irritabilità
Cefalea
Anorexia
Edema papillare ocul.
Pseudo tumor cerebri

Vitamina D

Arresto ponderale
Turbe gastro-intestinali
Astenia
Anorexia
Alt. funz. renale: Poliuria
Polidipsia
Nicturia
Ridotta capac. urin.
di concentrazione

Tab.

CONSIDERAZIONI SU 19 CASI DI ARG OSSERVATI NEL DECENNIO 1979-1989 PRESSO LA DIV. PEDIATRIKA DELL'OSPEDALE "G. SALESI".

G. Caramia, A. Rosini, M.A. Bartolucci, L. Compagnoni, E. Ruffini

Ospedale dei bambini "G. Salesi" Divisione Pediatria-Neonatologia Ancona

L'ARG è una malattia cronica infiammatoria ad eziologia sconosciuta con prevalente interessamento delle membrane sinoviali delle articolazioni. Per la diagnosi devono essere soddisfatti i seguenti criteri: età < 16 anni, durata minima dei sintomi 3 mesi, esclusione di altre malattie che possono causare o associarsi all'artrite. Vengono riconosciuti 3 tipi di esordio con vari sottotipi: 1) forma poliarticolare 2) forma oligoarticolare 3) forma sistemica. Gli AA riportano 19 casi di ARG osservati nel decennio 1979-89. La casistica include 13 F e 6 M di età compresa, all'esordio, tra 2 e 14 anni. Nessuno dei pazienti osservati ha presentato un esordio sistemico; 9 hanno esordito con una forma poliarticolare (47%), 10 con una forma oligoarticolare (53%). La tab. 1 illustra i caratteri clinici e laboratoristici dei pazienti affetti da ARG poliarticolare. Come risulta dalla tabella, dei 9 pazienti colpiti, 4 (44,5%) sono risultati FR- e 5 (55,5%) FR+; il sesso femminile risulta essere il più interessato; l'età d'inizio si colloca tra i 3 e i 14 anni. Le articolazioni più colpite appaiono il ginocchio, la tibio-tarsica, i polsi. Una paziente FR+ ha presentato uveite. Come esiti definitivi vanno segnalati l'anchilosi dei polsi in un paziente nel quale la malattia ha esordito nel 1975 e una grave invalidità (3°-4° classe di Steinbrocker) in un paziente con esordio nel 1976 e in seguito deceduta. La tabella 2 illustra le caratteristiche cliniche e di laboratorio dei pazienti affetti da ARG oligoarticolare. Il sesso femminile è risultato il più colpito (70%); l'esordio si colloca intorno agli 8 anni nei M. mentre nelle F. risultano due picchi di comparsa: < ai 5 anni e intorno ai 10 anni; il ginocchio è in assoluto la sede prevalentemente colpita. Per quanto riguarda le indagini immunologiche effettuate, solo una femmina è risultata FR+; in un pz. la tipizzazione HLA è tuttora in corso; dei rimanenti 2 pz. risultano HLAB27 + (1 M. e 1 F.), 3 pz. sono ANA+. Tutte le forme esordite come oligoarticolari non sono evolute in poliarticolari. I pz. sono in buone condizioni cliniche e senza limitazioni funzionali a carico delle articolazioni tranne una pz. HLA B27- che ha presentato sacroileite e 2 pz. in cui sono stati riscontrati danni oculari (irido-ciclite). Alla luce della suddetta

casistica, viene sottolineata la frequenza dell'affezione (5%) e delle sue due forme più frequenti (40% poliarticolari; 40% oligoarticolari); la maggiore incidenza nel sesso femminile, le articolazioni più colpite, le possibili complicanze e la prognosi oggi relativamente migliorata rispetto ad un tempo grazie ai presidi ed alle prassi terapeutiche attualmente seguite.

FORME POLIARTICOLARI (9 pazienti 47%)

	FR negativo	FR positivo
Pazienti	4(44,5%)	5 (55,5%)
Sesso	2F 2 M	4 F 1 M
Età di esordio	3-14 aa.	5-11 aa.
Articolazioni più colpite.	ginocchio, tibio-tarsica, polsi, mani e piedi	ginocchio, tibio-tarsica, polsi, mani e piedi
Sacro-ileite	/	/
Iridociclite	/	1 F
ANA	1+; 3-	3+, 2-
HLA B27	1+; 3-	5-
Esiti	1(III-IV classe di Steintrockner)	anchilosi dei polsi

(Tab. 1)

FORME OLIGOARTICOLARI (10 pazienti 53%)

	FEMMINE	MASCHI
Pazienti	7 (70%)	3 (30%)
Età di esordio	5 pz.(2-5 aa) 2 pz.(10-11 aa)	8 aa.
Articolazioni più colpite	ginocchio	ginocchio
Sacro-ileite	1	/
Iridociclite	2	/
ANA	2+; 4-; 1 in corso	1+; 2-
HLA B27	1+; 5-; 1 in corso	1+; 2-
FR	6-; 1+	3-
Esiti	/	/

(tab. 2)

OSTEOCONDRODISPLASIE LETALI: ASPETTI CLINICI

Caramia G., Catalani M.P., Bolli V., Franceschini F., Osimeri P.

Ospedale dei Bambini "G.Salesi" Div. Pediatria-Neonatologia Ancona
"Radiologia

Alcune condizioni patologiche genotipiche fetoneonatali sono caratterizzate da una spiccata ipoplasia degli arti e della gabbia toracica e sono letali in periodo prenatale o neonatale.

Di queste le più importanti sono la acondroplasia omozigote, la acondrogenesi, la ipofosfatasi congenita, il nanismo tanatoforo, la condrodissiplasia punctata, il nanismo camptomelico, la distrofia toracica asfissiante, il nanismo diatrofico e la osteogenesi imperfetta congenita.

Ad eccezione della osteogenesi imperfetta congenita, che viene inserita nel gruppo delle affezioni secondarie a patologia del tessuto connettivo, tutte le altre condizioni patologiche appartengono alla osteocondrodissiplasie genotipiche letali del feto e del neonato che negli ultimi tempi sono state ampiamente studiate per gli interessanti problemi suscitati dal punto di vista clinico ed etiopatogenetico.

Le caratteristiche scheletriche delle suddette condizioni possono essere diagnosticate in utero e alla nascita mediante indagini radiografiche. La disponibilità di indagini ecografiche in utero permette però di avere dei precisi orientamenti diagnostici che al bisogno possono essere confermati con opportuni radiogrammi o con il ricorso alla amniografia. Tale procedura invasiva e rischiosa può essere utile solo in alcuni casi per delineare i limiti, la larghezza e lunghezza degli arti, la posizione del feto, la cavità amniotica ecc.. L'osservazione di un caso di acondrogenesi e di un caso di nanismo tanatoforo ci ha spinto a riesaminare alcuni aspetti importanti di tali patologie e precisamente: a) segnalare il più precocemente possibile, tramite ecografia, tutti i casi sospetti b) valutare l'utilità di interventi terapeutici rischiosi sulla gravida per protrarre una gravidanza conoscendo la prognosi infausta delle suddette patologie c) massima collaborazione tra Ostetrico e Neonatologo per trovare la soluzione più vantaggiosa per la madre ed il feto d) le indagini Rx e quando necessarie autoptiche ed istologiche permetteranno di approfondire le conoscenze delle suddette patologie contribuendo a chiarire l'etiopatogenesi nella speranza di ipotetici presidi preventivi.

MONOSOMIA XIII DA DELEZIONE PARZIALE DEL BRACCIO LUNGO (SINDROME 13q-)

Caramia G., Brunelli G., Caucci A., Catalani M.P., Gelsomini S.*

Ospedale dei Bambini "G.Salesi" Div. Pediatria-Neonatologia Ancona

*Ospedale Civile Divisione Pediatrica Civitanova M. (Macerata)

Si tratta di una cromosomopatia descritta per la prima volta da Lele e coll., nel 1963, presente in egual misura nei due sessi, anche se i dati di Niebuhr danno una prevalenza del sesso femminile. Il fenotipo è variabile in base alla sede della delezione ed alla localizzazione delle bande interessate. Nel 50% dei casi vi è microcefalia ed il cranio assume in genere l'aspetto trigonocefalico. A carico degli occhi spesso si riscontra ipertelorismo, epicanto, microftalmia, ptosi palpebrale, coloboma dell'iride e retinoblastoma. Le orecchie presentano un impianto basso con padiglione malconformato. Il labbro superiore può essere corto ed arcuato in basso. Talvolta si riscontra palatoschisi. Il collo può essere tozzo e presentare pliche cutanee. Tipiche le malformazioni delle mani con pollice ipoplasico o assente, clinodattilia del V dito, ipoplasia o agenesia di alcune falangi. Possono essere presenti alterazioni del tratto genito-urinario. Tra le anomalie viscerali vanno segnalate anche le malformazioni cardiache. Niebuhr classifica la cromosomopatia 13q- in tre gruppi: a) con agenesia o ipoplasia del pollice b) con retinoblastoma c) senza anomalie del pollice ed assenza del retinoblastoma. In tutte è sempre presente un ritardo psico-motorio e la sopravvivenza non oltrepassa il 2° anno di vita, salvo rarissime eccezioni riscontrate in letteratura.

Gli Autori descrivono un caso giunto alla loro osservazione.

La paziente, nata a termine, da parto eutocico, dopo regolare gravidanza, auxologicamente si presenta con un peso maggiore del 10° percentile (g2800), una lunghezza superiore al 50° percentile (cm 50) e una circonferenza cranica maggiore del 90° percentile (cm 37).

L'anamnesi familiare è negativa. All'esame obiettivo si rileva una macrocrania, a carico degli occhi microftalmia (OD > OS), strabismo, epicanto, coloboma dell'uvea, orientamento mongoloide delle rime palpebrali.

Il labbro superiore è corto. E' presente una palatoschisi mediana.

Le orecchie, implantate in basso, hanno un padiglione ampio, povero, malconformato. Il collo è tozzo, con pliche cutanee. Le mani presentano un solco palmare unico bilaterale, con artrogriposi del III dito della mano sinistra e II dito della mano destra; le unghie sono convesse.

I piedi hanno il V dito superoaddotto ed il III dito infero-addotto bilateramente. E' presente ernia inguinale bilaterale. Il ritardo neuromotorio, valutato longitudinalmente, è considerevole, come pure l'ipotonia. Lo studio del cariotipo ci ha permesso di individuare il danno a carico del cromosoma XIII e di identificare il punto esatto della rottura del cromosoma, che nel nostro caso interessava il segmento sub-terminale del braccio lungo, a livello della banda q 22. Si tratta quindi di una cromosomopatia 13 q- appartenente al gruppo c, secondo la classificazione di Niebuhr.



DESCRIZIONE DI DUE CASI CON CROMOSOMA X AD ANELLO IN MOSAICO.

Migliori M.V., Bonazzi P., Manunza V., *Maurizi M., *Bartolotta E.,
e *Giorgi P.L..

Laboratorio Analisi Ospedale "Salesi" USL 12 (Dir. C.A.Giamagli),
*Clinica Pediatrica Università di Ancona (Dir. P.L.Giorgi).

La presenza di un cromosoma X ad anello è di rarissimo riscontro e, nell'ambito della sindrome di Turner, la sua incidenza è solo del 5%. Tale anomalia cromosomica si presenta sempre in mosaico e la sua espressione fenotipica costantemente presente è la bassa statura, mentre più rare sono le classiche stigmati turneriane. Si riporta lo studio su due bambine N.F. (anni 12 e 9/12) e S.R.G. (anni 13 e 5/12) che all'esame obiettivo presentavano: bassa statura (N.F. 131 cm, < 3°cent; S.R.G. 118 cm, << 3°cent); normale sviluppo psicomotorio; assenza di stigmati turneriane; stadio puberale per N.F. B1-2 P2-3, per S.R.G. B1 P1. I dati di laboratorio e strumentali indicavano: livelli ormonali (per N.F.: LH a 0' 112 e 240 mU/ml a 30', FSH a 0' 210 e 260 mU/ml a 30', E2 4.9 pg/ml, P 0.4 ng/ml; per S.R.G.: LH a 0' 94 e 180 mU/ml, FSH a 0' 170 e 230 mU/ml, E2 5.0 pg/ml, P 0.3 ng/ml) compatibili con un ipogonadismo primitivo, confermato dall'ecografia pelvica (in entrambi i casi, utero di ridotte dimensioni e assenza di immagini riferibili alle ovaie); età ossea (valutata con TW2 method) corrispondente all'età anagrafica. Inoltre si accertava l'assenza di malformazioni cardiache e renali, indagate con ECG ed ecografia.

L'analisi dei cromosomi di linfociti di sangue periferico in coltura eseguita con tecniche di bandeggio QFQ, GAG e RBA, evidenziava: per N.F. un cariotipo 72% 45,X e 28% 46,X,r(X)(p22 q23); per S.R.G. un cariotipo 62% 45,X e 38% 46,X,r(X)(p22 q28).

L'interpretazione dei dati clinici alla luce del risultante cariotipo con cromosoma X ad anello in mosaico e le implicazioni per una prospettiva terapeutica, suggeriscono l'esecuzione del cariotipo nelle bambine con bassa statura e/o ritardo puberale, pur in assenza degli aspetti fenotipici della sindrome di Turner.

STUDIO DI UNA TRASLOCAZIONE CROMOSOMICA FAMILIARE X;Y(p22;q11) IN UNA BAMBINA CON IPOSTATALITÀ.

Migliori M.V., Bonazzi P., Manunza V., *Cardinale G., *Bartolotta E., e *Giorgi P.L.

Laboratorio Analisi Ospedale "Salesi" USL 12 (Dir. C.A. Giamagli),

*Clinica Pediatrica Università di Ancona (Dir. P.L. Giorgi).

La delezione della porzione distale del braccio corto del cromosoma X è spesso dovuta ad una traslocazione X/Y coinvolgente le bande Yq11 e Xp22.3 e ciò è spiegato dalla presenza di sequenze omologhe in queste due regioni. Tale anomalia è stata descritta in maschi affetti da ittiosi legata al sesso (24 casi riportati nella letteratura) per lo più ereditata da madri portatrici, le quali presentavano tutte ipostatalità.

Descriviamo il caso di una bambina V.C. di 8 anni venuta alla nostra osservazione per bassa statura: cm 113.5 (< 3° cent) e Kg 23 (25° cent). Il quadro clinico e radiologico era compatibile con una forma di ipocondroplasia soprattutto evidente a carico dei segmenti distali degli arti. Non erano rilevabili dismorfismi facciali né ritardo psicomotorio. I dati di laboratorio escludevano alterazioni ormonali: GH a 0' 1.1 e 13.0 ng/ml a 30', TSH 2.20 mcU/ml, T3 110.0 ng/dl, T4 8.2 mcg/dl, FT4 1.30 ng/ml, FT3 3.9 pg/ml.

L'analisi dei cromosomi di linfociti da sangue periferico in coltura eseguita con tecniche di bandeggio QFQ, GAG e RBA evidenziava un cariotipo: 46,X,der(X)t(X;Y)(p22;q11). La stessa traslocazione X/Y era osservata nella madre, di bassa statura (cm 155) nella cui anamnesi erano riferiti lunghi periodi di infertilità e 1 aborto al 2° mese. Il cariotipo della nonna materna di V.C. risultava invece normale.

Poiché nei maschi affetti da ittiosi legata al sesso, la patologia è imputabile al deficit dell'enzima steroido sulfatasi (STS) mappato sull' Xp22.3, sono in corso per V.C. indagini per la determinazione di tale enzima, a scopo eugenetico.

MALFORMAZIONI CONGENITE: DATI EPIDEMIOLOGICI RACCOLTI NEL PERIODO 1983-1988 PRESSO LA DIVISIONE PEDIATRICA-NEONATOLOGICA DELL'OSPEDALE DEI BAMBINI "G.SALESI" ANCONA

Caramia G., Brunelli G., Iorini M., Osimani P., Catalani M.P.

Ospedale dei Bambini "G.Salesi" Div. Pediatria-Neonatologia Ancona

Già da vari anni la sorveglianza epidemiologica delle malformazioni congenite costituisce non più solo un utile dato statistico, ma anche un necessario ed insostituibile supporto per tentare, alla luce di nuove ipotesi etiopatogenetiche, una prevenzione che vada oltre la semplice eliminazione dei pochi agenti sicuramente teratogeni fino ad oggi conosciuti. Per questo motivo, già da vari anni esistono, sia in Italia che all'Estero, numerosi Gruppi di Studio che si preoccupano di registrare e valutare i vari tassi di frequenza e di attesa delle Malformazioni Congenite. Seguendo l'impostazione e le indicazioni di raccolta di uno di questi (l'IPIMC, Indagine Policentrica Italiana Malformazioni Congenite, con punto di coordinamento a Roma) anche nel nostro centro già da vari anni, si sta monitorando l'incidenza delle Malformazioni Maggiori (sentinella e non) tra i nuovi nati presso i due Reparti Ostetrici (Divisione e Clinica Universitaria) dell'Ospedale Salesi di Ancona. Dal 1/1/1983 al 31/12/1988, su un totale di 5309 nati, il numero complessivo di malformati è stato di 138, con una incidenza percentuale media pari al 2,59% e senza una significativa differenza tra i due sessi. Al contrario di quanto era avvenuto dal 1983 fino al 1985, negli ultimi tre anni la frequenza di malformazioni è andata progressivamente aumentando fino a toccare la percentuale più elevata (3,30%) proprio nel 1988. Considerando le singole malformazioni in particolare, nella nostra casistica, rispetto ai valori di previsione dettati dall'IPIMC, abbiamo rilevato quanto segue: - per la maggior parte delle malformazioni i nostri dati non si discostano di molto dalle medie nazionali ed estere; vengono inoltre rispettati abbastanza i tassi di attesa - per quanto concerne il Piede Torto Congenito e i difetti/assenza arti le nostre tabelle indicano una incidenza discretamente superiore alle previsioni mentre le S. Down, gli onfaloceli, le ipospadie e gli idrocefali i tassi di attesa sono stati nettamente superiori. - solo per la labiopalatoschi si la frequenza osservata è stata inferiore all'attesa. Alla luce attuale dell'Indagine eventuali interpretazioni dei dati riscontrati sarebbero premature; è comunque nostra intenzione proseguire anche nei prossimi anni il monitoraggio delle malformazioni congenite cosicché, in un

futuro non molto lontano, questa che oggi appare solo una indagine statistica possa acquistare anche un significato predittivo e preventivo.

1983	1988
------	------

TOTALE NATI 5309

1983 = 26 (2,82%)

1984 = 23 (2,51%)

1985 = 19 (2,12%)

TOTALE MALFORMATI 138

1986 = 20 (2,24%)

1987 = 23 (2,63%)

1988 = 27 (3,30%)

% MEDIA NATI MALFORMATI
NEI SEI ANNI

2,59%

REAZIONE FLOGISTICA TARDIVA: SCRAPING CONGIUNTIVALE E FUNZIONALITA' RESPIRATORIA

N. OGGIANO, G. GARBUGLIA, A. KANTAR, L. MORTATO, L. ORAZI, R. PECORA, G. POLIDORI, S. SOROSH, V. TROVARELLI, P. VINCI, PL. GIORGI.

CLINICA PEDIATRICA DELL'UNIVERSITA' DI ANCONA

E' noto che le manifestazioni cliniche dell'asma bronchiale allergico sono nel 60% circa dei pazienti caratterizzate da due fasi: una precoce (EPR) ed una tardiva (LPR). Scopo della nostra indagine è stato quello di verificare la possibilità di studiare nel bambino la LPR a livello congiuntivale così come suggerito da uno studio su adulti (1), ed accertarne la correlabilità con la reazione post-challenge a livello bronchiale. Sono stati studiati 20 bambini in età scolare, di cui 15 con congiuntivite ed asma, allergici al solo polline di graminacee, e 5 controlli sani. I 15 bambini mostravano tutti iperreattività bronchiale di modesta entità (PD15 FEV1 \geq 800 gamma di metacollina), nonché positività al GASTHMATIC dopo inalazione di nebbia ultrasonica. Dei 15 bambini allergici, 3 sono stati testati con diluente (soluzione di albumina). Per tutti gli altri pazienti la provocazione è avvenuta con Ag (graminacee) a livello congiuntivale; a livello bronchiale con identico Ag inalato con dosimetro MEFAR. Sia la EPR che la LPR sono state evidenziate: 1) a livello congiuntivale con scraping e conta cellulare al microscopio ottico; 2) a livello bronchiale mediante spirometria e valutazione del Time-course di O₂ e CO₂. I rilievi sono stati effettuati ai tempi: 0 - 20' - 6h - 12h dal challenge. Nessun viraggio cellulare significativo si è avuto nei 5 controlli e nei 3 pazienti testati con albumina. In 7 dei 12 allergici l'Ag ha provocato una LPR testimoniata da viraggio cellulare significativo ($p < 0.001$ alla 6^h). In 5 di questi pazienti è stata dimostrata una LPR anche a livello respiratorio con variazioni significative dei valori spirometrici e delle aree di ipocapnia ed ipossia al GASTHMATIC. I dati emersi dal nostro studio ci permettono di considerare la congiuntiva come valido modello di studio della LPR nel bambino. Inoltre la comparazione con i dati spiro-gasmetrici ci lascia supporre che la reazione congiuntivale possa rispecchiare, nella maggior parte dei casi, quanto avviene a livello bronchiale.

1) Bonini S. et al.: Inflammatory changes in conjunctival scraping after allergen provocation in humans. *J.All.Clin.Immun.* 82, 3, 462, 1988.

TECNICHE DI FISIOTERAPIA RESPIRATORIA NEL BAMBINO DI BASSO PESO

Ometto A., Polito E., Tomasi A., Bardone A.*, Lenti G.*, Ruju A.*, Rondini G.

Divisione di Patologia Neonatale e Terapia Intensiva

* Cattedra di terapia fisica e riabilitazione

IRCCS - Policlinico S. Matteo Pavia

Gli autori presentano le manovre di fisioterapia respiratoria da loro applicate ai bambini di peso molto basso in ventilazione assistita, ricoverati presso la divisione di Patologia Neonatale e Terapia Intensiva del Policlinico San Matteo, IRCCS, di Pavia. Sono presentate in sintesi le più comuni indicazioni al trattamento fisioterapico ed è stato dato ampio spazio alla visualizzazione delle singole manovre, e seguite esclusivamente da fisioterapiste che hanno seguito un corso specifico per l'apprendimento di queste manovre. Il trattamento fisioterapico viene attuato in quattro fasi successive: 1) ascolto; 2) vibrazioni; 3) pressioni; 4) aspirazioni tracheali e naso-buccali. Le manovre sono condotte nel rispetto della asepsi e dell'atraumaticità. Non vengono usati supporti meccanici ma tutto è affidato alla sensibilità della mano della fisioterapista. L'efficacia di tali manovre è comprovata dalla nostra esperienza e da quella di altri autori.

Bibliografia:

- Bardone A., Ometto A., Polito E., Gancia GP., Stronati M., Scevola G., Quaroni P.: Importanza della fisioterapia respiratoria nel neonato sottoposto a ventilazione meccanica. *Rass. It. Chir. Ped.* XXVI, 357-358, 1984.
- Lenti G., Rognoni A., Rondini G., Ometto A.: Valutazione degli effetti della fisioterapia respiratoria nel neonato a rischio. *Europe Med. Phys.* 20, 197-202, 1984.
- ~~Remondière~~ R., Beaudoin J.: Bases de kinesithérapie respiratoire chez le nouveau-né. *Journées Nationales de Neonatologie*, Paris 1973.

VALUTAZIONI SPIROMETRICHE E PLETISMOGRAFICHE DOPO INALAZIONE DI SALBUTAMOLO IN PAZIENTI FIBROSI CISTICI E ASMATICI

Caramia G., Bizzarri V., Compagnoni L., Gregorini S., Franceschini F.

Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Divisione Pediatria-Neonatologia Ancona

I farmaci simpaticomimetici betadue-stimolanti si usano comunemente sia nel trattamento dell'asma acuto di media e moderata gravità, sia nell'asma cronico per la loro provata attività broncodilatatrice sulle piccole vie aeree. Nella Fibrosi cistica, di contro, la terapia con detti farmaci è controversa e non accettata da tutti in quanto essi possono essere causa di un effetto paradossale sulla pervietà bronchiale e limitare l'effetto drenante della tosse alle grosse vie respiratorie, riducendo così la rimozione degli escreti. Onde verificare la reale attività del betadue-stimolante sulle vie bronchiali gli AA hanno studiato la funzionalità respiratoria di pazienti asmatici e fibrosi cistici. E' stato utilizzato un pletismografo a volume costante Body Star 90 collegato con uno spirometro ed un pneumotacografo integrato. Il salbutamolo è stato erogato con aerosol pressurizzato mediante dosimetro Mefar. Sono stati esaminati 20 pazienti asmatici e 14 pazienti fibrosi cistici che al momento dell'osservazione non presentavano riacutizzazione della patologia respiratoria. Gli AA riportano i dati ottenuti mediante elaborazione statistica con T di Student. Tra i dati emersi risulta che la risposta al betadue-stimolante, valutata in base ad un aumento significativo di alcuni parametri come riportato dalla Letteratura Internazionale è stata maggiore nei pazienti asmatici (75%) rispetto ai pazienti fibrosi cistici (50%) (Hordvik N.L. e coll.; Kattan M. e coll.; König P.; Pennok B.E. e coll.; Tobin M.J. e coll.). Il 5% degli asmatici e il 14% dei fibrosi cistici ha mostrato una risposta paradossale alla somministrazione del farmaco come segnalato da altri AA (Battistini A. e coll.; Zach M.S.). L'indice più sensibile di risposta al salbutamolo è risultato essere la riduzione del Volume Residuo nei fibrosi cistici e l'aumento della Conduttanza negli asmatici. (vd. tab.)

PARAMETRI RESPIRATORI RISULTATI STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVI
(T di Student per campioni dipendenti)

	FIBROSI CISTICI		ASMATICI	
	n 14		n 20	
VC	1,87	p < 0,05	2,789	p < 0,01
FEW1	4,00	p < 0,005	3,35	p < 0,005
I. TIFFENEAU	0,3		1,06	
FLOW 75	1,5		0,35	
FLOW 50	0,27		1,58	
FLOW 25	2,23	p < 0,025	2,21	p < 0,025
MTT	1,38		0,33	
RAW	4,06	p < 0,005	3,09	p < 0,005
CONDUTTANZA	0,8		1,89	p < 0,05
ITGV	1,47		0,19	
TLC	1,13		0,35	
RV	2,17	p < 0,025	0,60	

Tab. 1

LA FUNZIONALITA' RESPIRATORIA IN SOGGETTI AFFETTI DA SCOLIOSI DI LIEVE ENTITA'

Caramia G., Compagnoni L., Magliardini R., Gregorini S., Luniew E.*, Ravaglia P.*
Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Divisione Pediatria-Neonatologia - Ancona -
Ospedale dei Bambini "G. Salesi" Divisione di Ortopedia - Ancona -

Le deformità della colonna vertebrale rappresentano una delle patologie di più frequente riscontro in età infantile-adolescenziale. L'epoca di comparsa e il grado della curva scoliotica condizionano l'evoluzione clinica della patologia e l'approccio terapeutico.

Inoltre nelle situazioni di maggiore gravità le alterazioni scheletriche possono modificare i volumi polmonari, portando ad una loro riduzione (Smyth R.J. e coll.; Muirhead A. e Conner A.N.). Onde valutare la presenza di una eventuale diminuzione dei volumi polmonari e correlarli, quando possibile, con il grado della curva scoliotica gli AA hanno studiato la funzionalità respiratoria di 47 pazienti affetti da scoliosi. Lo studio è stato condotto in collaborazione con gli specialisti ortopedici dell'Ospedale "G. Salesi" di Ancona. I pazienti studiati erano 39 femmine, di età compresa tra 9 e 18 anni (età media 13 anni), e 8 maschi, di età compresa tra 8 e 16 anni (età media 12 anni). Dei soggetti esaminati solo 1 presentava una scoliosi congenita, 15 una forma adolescenziale e 31 una forma giovanile. Al momento dello studio in ciascun paziente era stato determinato il grado di curva toracica secondo il metodo di Cobb che risultava essere nelle femmine compreso tra 6° e 51° (grado medio 21°) e nei maschi tra 10° e 35° (grado medio 21°). Nessuno dei soggetti al momento dello studio presentava anomalie cardiache, respiratorie, neuromuscolari o altre condizioni che avrebbero potuto influenzare i parametri spirometrici e pletismografici. Tutti erano collaboranti e ben istruiti nell'esecuzione dell'esame. La funzionalità respiratoria è stata studiata mediante apparecchio Body Star, pletismografo a volume costante. I dati sono stati elaborati ed espressi in percentuale da un computer collegato all'apparecchiatura. Ogni paziente ha eseguito 3 prove consecutive e di esse è stata scelta la migliore sulla base degli indici respiratori ottenuti. I risultati sono riportati nella tabella 1. Da essa emerge quanto segue:

-nella maggior parte dei pazienti gli indici spirometrici e pletismografici sono risultati nella norma cioè con percentuali superiori al 70%

-i parametri più frequentemente ridotti in senso restrittivo (< 70% del valore predetto per soggetti della stessa età, sesso e altezza) sono stati il Peak Flow e il Volume Residuo, mentre la Capacità Vitale, la Capacità Polmonare Totale e il FEV1 sono diminuiti in una percentuale minore di pazienti

-non è stata evidenziata alcuna correlazione tra grado della curvatura scoliotica e alterazioni dei volumi polmonari in particolare della capacità vitale (Smyth R.J. e coll.)

Gli AA concludono che la quasi totale normalità dei risultati ottenuti può essere in parte legata al modesto grado di curvatura scoliotica dei pazienti studiati, come

peraltro già riportato in Letteratura (Smyth R.J. e coll.). Inoltre, ammettendo una partecipazione attiva dei muscoli respiratori nel determinare una patologia della dinamica ventilatoria, si deve dedurre che il loro possibile ruolo nel determinismo delle alterazioni spirometriche e pletismografiche di tipo restrittivo sia stato comunque modesto.

TABELLA RIASSUNTIVA DEI RISULTATI OTTENUTI

Parametri respiratori considerati	Risultati ottenuti espressi in %			
	Normali (>70%)		Ridotti (<70%)	
	Pz.	%	Pz.	%
Capacità Vitale	41	(87,2%)	6	(12,7%)
FEV1	45	(95,7%)	2	(4,20%)
Peak flow	32	(68,%)	15	(32%)
Volume Residuo	34	(72,4%)	13	(27,6%)
Capacità Polm. Totale	42	(80,4%)	5	(10,6%)

- 1) Cooper D.M., Rojas J.V., Mellins R.B., Keim H.A., Mansell A.L.: "Respiratory mechanics in adolescents with idiopathic scoliosis". Am.Rev.Respir.Dis.,130,16,1984
- 2) Muirhead A., Conner A.N.: "The assessment of lung function in children with scoliosis". J.Bone Joint Surg. [Br.],67,699,1985
- 3) Smyth R.J., Chapman K.R., Wright T.H., Crawford J.S., Rebeck A.S.: "Pulmonary function in adolescents with mild idiopathic scoliosis". Thorax,39,901,1984
- 4) Smyth R.J., Chapman K.R., Wright T.H., Crawford J.S., Rebeck A.S.: "Ventilatory patterns during hypoxia,hypercapnia and exercise in adolescents with mild scoliosis". Pediatrics,77,692,1986

SINDROMI DISVENTILATORIE SETTORIALI E/O POLISIEROSITICHE CON ATTIVAZIONE PIASTRINICA IN ALLERGENI ALIMENTARI.

L. De Luca

OSPEDALE SANTORONDI DIV. DI PEDIATRIA E SERVIZIO DI FISIOPATOLOGIA RESPIRATORIA E ALLERGOLOGIA. PRIMARIO: PROF. M. BERNI CANANI.

Le sindromi sottolencate in tabella sono di estrema frequenza in periodi di epidemie virali da virus influenzali o del morbillo colpiscono soggetti con segni di allergia ad alimenti:

ANAMNESI	ALLERGI. ALIM.	FORMA CLIN.	PIASTRINE	NEUTROFILI	EOSINOF. CULT.	VES IgE
Contagio da virus influenzale m. J-12 (4 casi)	Latte, mais, frumento, riso	Bronchiolite*	400.000-700.000	Nella norma*	Lieve aument.	- Norm. 1180
Morbillo in atto m. J-12 (1 caso)	Latte, frumento	Bronchiolite alveolare*	400.000-700.000	Nella norma*	Lieve aument.	- Norm. 1180
C.V. n. 6 Morbillo (1 a prova)	Lenticchie-pesce	Pleurite massiva rivestimento peribroncale, bolle, PNX	400.000-1.051.000	In aumento*	Eosinofilia	- Alta 900
C.L. n. 6 Influenza	Latte, mais, legumi lenticchie, glutine	Vers. pleurico da eti. peribroncale	380.000-753.000	Lieve aumento	Lieve aument.	- L. Alta 600
S.N. n. 17 Morbillo (10gg. primofragori, mais)	Latte, pesce, uova	Cisti idroaeree a rapida riassorbimento addome.	600.000	Nella norma*	Eosinofilia	- Norm. 800
D.V. n. 17 Influenza	Latte, frumento, mais	Pneumotorace* perimedastino acuto	700.000	Nella norma*	Eosinofilia	- Norm. 500
C.A. n. 5 Morbillo	Latte, pesce patate	Pleurite massiva ex rta. peribroncale Alve. non cavale.	506.000	Notevoli aument. Cl. pleurico ↓	Lieve aument.	- L. Alta 1000

METODO: Per la diagnosi degli allergeni alimentari è stato usato l'FBST (Test spirometrico con calcolo delle RAW in corso di dieta di eliminazione - per i bambini < di 3 anni il RAST. **DISCUSSIONE:** Le sindromi presentate avevano alcune caratteristiche particolari: 1) l'allergia alimentare e il presentarsi in periodi di epidemie influenzali o di morbillo; 2) presenza di due tipi di sintomatologia: la broncostruttiva accompagnata o non da alveolite (bronchioliti) o sintomat. disventilatorie settoriali (pneumomediastino-PNX-sindromi bollose-cisti uniche idroaeree); 3) l'associazione nella polisierosite del versamento pleurico con sintomatologia di addome acuto; 4) i casi con s. disventilatoria presentavano VES nella norma ed attivazione piastrinica non neutrofila; le polisierositi, attivazione neutrofila e piastrinica e VES elevata; 6) culturali negative. L'ipotesi etiopatogenetica che viene fatta è la seguente: la moltiplicazione del virus nell'epitelio intestinale (placche di Peyer) dà produzioni di I linfociti quindi produzione di gamma interferon, ciò induce espressione del sistema di riconoscimento del self HLA di secondo tipo, in questa fase introduzione di un'allergene alimentare induce il riconoscimento ed il passaggio alla risposta immunitaria di II, III, IV, VI tipo con attivazione neutrofila ed attivazione del PAF.

Indirizzo terapeutico: Ruolo centrale al cortisone e all'esclusione dell'allergene, antibiotico come copertura.

VALUTAZIONE CRITICA DEI QUADRI DI UROPATIA FETALE
MEDIANTE DIAGNOSTICA PER IMMAGINI. RISULTATI E PROSPET-
TIVE. M. C. Pupillo, G. Pieroni, V. Bolli

Ospedale "G. Salesi"

La diagnosi prenatale delle anomalie dell'apparato urinario fetale con ultrasuoni ha una indiscutibile utilità sia per l'incidenza di tali anomalie (3,2%), che per il fatto che la mancata diagnosi e l'assenza di segni clinici in età neonatale comportano spesso il successivo manifestarsi di una insufficienza renale che si sarebbe potuta prevenire risolvendo la patologia di base con un intervento terapeutico precoce.

Tra il 1985 e il 1988 presso il Servizio di Radiologia dell'Ospedale dei Bambini "G. Salesi" sono stati studiati 76 casi individuati con l'ecografia prenatale di cui 35 risultati positivi per patologia renale e 29 risultati falsi positivi: gli altri 12 sono ancora in fase di studio.

Particolare attenzione va posta nel discernere i positivi dai falsi positivi. I primi sono dovuti a dilatazioni calico-pieliche e/o ureterali sia per cause ostruttive (per patologia del giunto e mega uretere primitivo) che non ostruttive (come il reflusso vescico-ureterale). Falsi positivi vanno considerati i casi di dilatazione che tendono a risolversi spontaneamente nel tempo così da essere inquadrati tra le forme di varianti morfologiche temporanee.

La nostra esperienza di diagnostica per immagini ci suggerisce di seguire un protocollo che preveda in primis l'indagine ecografica e successivamente, se necessario, la scintigrafia renale (sia con traccianti a fissazione parenchimale, tcDMSA, che con traccianti a filtrazione glomerulare, tcDTPA, associando anche lo stimolo diuretico). Si ricorre poi alla Cistouretrografia minzionale e infine alla Urografia solo per i casi che richiedono correzione chirurgica: ciò per ridurre l'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

DIAGNOSI PRENATALE DELLE ARITMIE CARDIACHE:RUOLO DELL'ECO-CARDIOGRAFIA FETALE.

P.L.Colonna*;M.Zinnai**;M.R.Grimaldi**;M.G.Bettuzzi*;G.Bracalente**;
R.Vincenzi**;H.Valensise**;C.Romanini**.

* II Divisione Cardiologia Ospedale G.M.Lancisi-Ancona.

** Clinica Ostetrica e Ginecologica-Università di Ancona.

L'ecocardiografia ha dimostrato la sua utilità non solo nella diagnosi prenatale delle cardiopatie congenite, ma anche nella valutazione intrauterina di anomalie del ritmo cardiaco. Tali aritmie, se gravi e persistenti, possono, infatti, avere importanti ripercussioni sul normale sviluppo fetale portando a danni feto-neonatali difficilmente recuperabili. Tra gennaio 1985 e gennaio 1986 abbiamo eseguito 205 esami ecocardiografici fetali su 186 gravide a rischio per malformazioni congenite, in epoche gestazionali comprese tra la 20^a e la 38^a settimana. In 22 casi, esenti da anomalie anatomiche, abbiamo riscontrato un'alterazione del ritmo cardiaco (tab.1). La maggior parte dei feti ha presentato un miglioramento spontaneo dell'aritmia nel proseguimento della gravidanza, come è stato possibile verificare con esami ecografici seriati nel tempo. In 4 casi, invece, il tipo e l'impegno della turba del ritmo nonché la sua persistenza, ci hanno fatto ritenere necessario un intervento terapeutico. In 2 casi di bradiaritmia, uno dei quali non aveva risposto a terapia con anticolinergici, trattandosi di gravidanze presso il termine, si è proceduto ad espletamento anticipato del parto con taglio cesareo. Il 3° caso era una bradicardia sinusale persistente con extrasistoli, alla 29^a settimana di gravidanza, in una paziente con evidenza sierologica di recente infezione primaria citomegalica. L'intervento farmacologico, iniziato alla 31^a settimana, è consistito nella somministrazione alla madre di anticolinergici, beta-stimolanti, corticosteroidi; le fasi di bradiaritmia si sono diradate ed abbreviate sino alla completa risoluzione alla 33^a settimana. Il 4° caso era una tachicardia parossistica sopraventricolare a frequenza cardiaca fetale di 250/min. complicata da scompenso cardiaco (idrope fetale). La somministrazione di digitale e idrochinidina alla madre ha indotto il ripristino del normale ritmo fetale e si è potuto osservare con l'ecografia la progressiva riduzione dei segni di idrope fetale. Gli episodi di tachicardia parossistica si sono ripetuti anche nel periodo neonatale ed hanno richiesto un trattamento antiaritmico.

La diagnosi prenatale mediante ecocardiografia delle aritmie cardiache è importante perché permette sia un trattamento intrauterino del feto sia una più pronta e accurata assistenza perinatale.

TAB. 1

TIPI DI ARITMIE FETALI
RISCONTRATE CON L'ECOCARDIOGRAFIA

Extrasistolia.....	6
Tachicardia parossistica.....	2
Bradicardia sinusale.....	6
Bradiaritmia.....	4
Blocco seno-atriale sporadico.....	3
Blocco atrio-ventricolare sporadico.....	1

RUOLO DEL PEDIATRA NEL CORSO DI PREPARAZIONE AL PARTO

A. CORNELI, A. MERCURI, P.F. PERRI

DIVISIONE DI PEDIATRIA OSPEDALE DI TOLENTINO

Il corso di preparazione al parto deve avere come obiettivo la preparazione alla nascita nella sua globalità con lo scopo non solo di aiutare la donna a conoscere ed accettare gli eventi fisiologici e psicologici che si verificano durante la gestazione ed il parto, ma anche di focalizzare l'attenzione sulla persona nuova che nasce e si inserisce in un nucleo relazionale con una gamma precisa di bisogni. A tal fine è necessario in un primo tempo individuare quali siano gli specifici bisogni di informazione e di sostegno e quali le aspettative di un neo genitore. Da un'indagine svolta nel reparto di maternità è risultato che le puerpere hanno manifestato la necessità di informazioni sistematiche riguardanti soprattutto aspetti molto pratici: come tenere il bambino, come attaccarlo al seno, quantità e durata della poppata, come capire se il bambino non sta bene, come comportarsi a casa dopo la dimissione dall'Ospedale. In questo contesto il pediatra nel corso di preparazione al parto deve fornire al genitore gli strumenti per accettare, inserire il nuovo nato nell'equilibrio preesistente del nucleo familiare e rispondere adeguatamente alle esigenze immediate manifestate dal bambino. A tal fine dovrà essere fornita un'informazione semplice e corretta di quali e quante realmente siano queste esigenze, anche attraverso l'analisi critica dei bisogni indotti dal costume corrente e dalla pubblicità, e soprattutto vanno indicati i "punti di riferimento" per mezzo dei quali si può verificare che "tutto procede bene". Va evitato di fornire schemi più o meno rigidi di comportamento riguardo i problemi igienici e dietetici mentre si dovrà insistere su quelle che sono le competenze di un neonato normale: il neonato sa no "sa mangiare", è pronto ad avere contatti con la madre, segue con lo sguardo oggetti in movimento ed ha preferenza per il volto umano, sa reagire ai suoni, soprattutto quelli strutturati come la voce umana, comunica col pianto ecc. Il corso di preparazione al parto naturalmente rappresenta la sede più adatta per la promozione dell'allattamento al seno senza colpevolizzare chi non vorrà o non potrà allattare (anche il latte artificiale può essere dato con amore). Infine il pediatra dovrà informare la madre sulle "manipolazioni" cui sarà sottoposto il neonato durante la permanenza alla maternità (visite di controllo, prelievi dal calcagno, somministrazione profilattica di farmaci, ecc) e sulla possibilità di dover affrontare situazioni non propriamente fisiologiche o a volte patologiche (es. ittero). In sostanza il pediatra dovrà sforzarsi fortemente di integrare il suo ruolo di "tecnico con compiti preventivo-curativi" con quello non meno importante di "educatore sanitario" nel contesto di un approccio globale alla famiglia.

ASSISTENZA PERINATALE ED HANDICAP NEUROPSICHICI E SENSORIALI

Pullini A., Brighenti G.*, Della Porta G.

Divisione di Pediatria - Ospedale di Guastalla

*Servizio Materno-Infantile USL n°10 - Guastalla

In ogni serie di bambini con handicap severo studiati da vari Autori, nel 10-20% la causa poteva essere prevenuta, sia aumentando il livello delle cure antenatali alla madre, sia aumentando il livello delle cure perinatali ed immediatamente post-natali. Solamente riguardo a queste ultime si è ipotizzato che l'adeguamento agli standards più elevati nel trattamento delle urgenze neonatali potrebbe ridurre del 14% il numero di handicap.

L'attuale sviluppo tecnologico ha enfatizzato queste considerazioni. Basti pensare alla possibilità di monitorare i parametri del benessere fetale mediante la determinazione della pressione intrauterina, cardiocografica, scoring del profilo biofisico con l'ecografia, Ph fetale ecc., e alla possibilità di monitorare i parametri del benessere neonatale con il Ph dell'arteria ombelicale, i potenziali visivi evocati, ecc..

Raggiungere consapevolezza sempre crescente nella realtà in cui si opera, anche in rapporto alle scelte di organizzazione e di politica sanitaria è più che mai oggi un obiettivo prioritario; con questa consapevolezza e con questa motivazione è stata condotta la nostra ricerca epidemiologica.

Pur riconoscendo la difficoltà di ottenere dati epidemiologici confrontabili per quanto riguarda il ruolo patogenetico delle varie cause nel determinismo degli handicap e nella loro prevalenza (dal 4.7 al 57% le sequele neurologiche riferite in varie casistiche solamente per quanto riguarda la asfissia neonatale!), nel loro studio vengono analizzati i dati sui cambiamenti locali nella prevalenza degli handicap neuropsichici e sensoriali ed i loro fattori eziopatogenetici. Vengono discusse inoltre, le necessità assistenziali per la prevenzione, la diagnosi precoce e la presa in carico del neonato con esiti neuropsichici e neurosensoriali sulla base della stima delle aspettative e dei bisogni prevedibili.

IL TRASPORTO DEL NEONATO A RISCHIO. ORGANIZZAZIONE E TECNICHE DI ASSISTENZA.

Polito E., Cattaneo G., Bruschi L., Chirico G., Bettinati C., Tomasi A.

Divisione di Patologia Neonatale e Terapia Intensiva

Primario: prof. G. Rondini

IRCCS Policlinico San Matteo Pavia

Negli ultimi trentanni la mortalità neonatale ha subito un notevole calo riducendosi a circa un terzo dei valori iniziali. Questo dato può essere messo in relazione da una parte con fattori che vengono genericamente indicati come miglioramento delle condizioni socioeconomiche, dall'altra con interventi specifici come miglioramento dell'assistenza ostetrica, sviluppo delle conoscenze sui bisogni neonatali, nascita e specializzazione dei centri di assistenza neonatale, tecnologie avanzate e, non ultimo, il trasporto organizzato del neonato o meglio ancora della partoriente, quando questo è reso possibile. Si afferma infatti da tempo che le gravidanze ed i parti ad alto rischio devono essere centralizzati in una sede in grado di fornire le cure ed i servizi della perinatologia moderna. Tuttavia i rischi o complicazioni impreviste a carico del neonato possono insorgere immediatamente prima, durante o dopo il parto, e le stesse condizioni della madre nell'ultimo periodo della gravidanza o durante il travaglio possono sconsigliarne il trasferimento. In questi casi deve essere disponibile un servizio di trasporto del neonato dalla sala parto all'Unità di Terapia intensiva Neonatale.

Nel videotape sono illustrate le varie tappe di preparazione e svolgimento del trasporto di un neonato sottoposto a ventilazione artificiale, trasferito da un ospedale periferico al Centro di terapia Intensiva e Rianimazione Neonatale del Policlinico S. Matteo di Pavia. Vengono così visualizzate le modalità di preparazione al trasporto, le caratteristiche dell'Unità Mobile di Terapia Intensiva Neonatale, le attrezzature del mezzo di trasporto, l'equipe e la loro assistenza durante il trasporto.

Lavaud J.: Rianimazione e trasporto d'urgenza in pediatria. Ed. Masson, 1987.

Smith D.L., Hackel A.: Selection criteria for pediatric critical care transport. Crit. Care Med., 11, 10-12, 1983.

RISULTATI PRELIMINARI SULLO SCREENING NEONATALE
ECOGRAFICO DELLA D.C.A.

V. Bolli, G. Pieroni, M. Pupillo, A.M. Pisani

Ospedale "G. Salesi"

Gli autori riportano la loro esperienza sullo screening neonatale ecografico della D.C.A. effettuato nel periodo 1.9.88 - 31.3.89. La displasia congenita delle anche (D.C.A.) è un'anomalia che interessa tutte le componenti dell'articolazione coxo femorale e che può determinare un'alterazione di varia entità dei normali rapporti tra testa femorale e acetabolo. Le particolari caratteristiche anatomiche dell'anca del bambino costituita principalmente da cartilagini ialina, la rendono particolarmente adatta per la rappresentazione ad ultrasuoni e l'esame ecografico è pertanto indicato per colmare il "vuoto diagnostico" dell'indagine radiologica, che, come è noto, acquista piena attendibilità solo verso il 4^a/5^a mese di vita, epoca in cui le strutture dell'articolazione coxo femorale raggiungono sufficiente ossificazione. Lo screening precoce della D.C.A. è opportuno perchè la D.C.A. ha un'adeguata incidenza, costituisce un importante problema sociale e inoltre la prognosi della D.C.A. è migliorata se la diagnosi e la necessaria terapia vengono fatte precocemente. Attualmente l'ecografia costituisce sicuramente la metodica più utile per lo studio dell'anca del neonato e del lattante, sia per la diagnosi precoce della D.C.A., sia per la valutazione dei risultati della terapia ad essa correlata; di conseguenza trova piena applicazione: 1) nello screening neonatale (per l'assenza di rischio radiante e la già citata diagnosi precoce rispetto all'esame radiologico) 2) nello studio dinamico 3) nel follow up, in virtù della semplicità ed innocuità dell'esame.

ESCREZIONE DELL'ACIDO URICO NEI BAMBINI NORMALI

M.L. Del Zompo, R. Tobaldi, M. Cecconi, P.L. Giorgi

Istituto di Clinica Pediatrica, Via Corridoni 11, 60123 Ancona

In età pediatrica è raro il riscontro di litiasi renale, ma non così rara è l'evenienza di una macro e/o microematuria associata alla alterata escrezioni di alcuni metaboliti urinari quali il calcio e l'acido urico. L'ematuria, in questi casi, potrebbe costituire il segno rivelatore della abnorme cristalluria che precede la formazione del calcolo. Per tale motivo abbiamo ritenuto importante stabilire dei valori di riferimento rispetto ai quali giudicare l'anormalità dell'escrezione urinaria di acido urico, diversa nel bambino rispetto all'adulto. I dati forniti dalla letteratura si riferiscono essenzialmente a soggetti osservanti una dieta povera di purine. Ci siamo pertanto proposti di valutare l'uricuria in una popolazione pediatrica a dieta libera esente da macro e/o microematuria e da altre patologie interferenti con il metabolismo e/o l'escrezione dell'acido urico. A tale scopo abbiamo esaminato 59 bambini compresi in tre fasce di età; la prima costituita da 13 soggetti tra 1 e 16 anni, la seconda da 22 soggetti tra 6 e 10 anni, la terza da 24 soggetti tra 10 e 16 anni. I valori medi del rapporto $Ur_U/Creat_U$ e dell'uricuria in mg/kg/die sono risultati diversi nei tre gruppi considerati ed hanno mostrato un decremento con l'aumentare dell'età; tale fenomeno potrebbe essere attribuito alla diminuzione della clearance dell'acido urico, come riferito dalla letteratura. Diversamente, i valori medi del prodotto $Creat_S \times Ur_U/Creat_U$ e dell'uricuria in mg/1.73 m²/die non si modificano con il variare dell'età e sono risultati rispettivamente: 0.30 ± 0.08 e 624.71 ± 115.59 . La creatinina sierica e la superficie corporea standard fungono, quindi, da fattori di correzione. I valori medi degli ultimi due parametri riportati potrebbero essere pertanto utilizzati come valori di riferimento per la valutazione dell'escrezione renale di acido urico in qualsiasi soggetto di età pediatrica.

RENE PICCOLO ECOGRAFICO: IL SUO INQUADRAMENTO
DIAGNOSTICO IN ETA' PEDIATRICA

G. Pieroni, M. L. Del Zompo

Ospedale "G. Salesi"

Lo studio ultrasonografico del rene permette non solo la valutazione delle dimensioni, ma anche della struttura e dei profili del parenchima renale. In età pediatrica bisogna tener presente che si valutano dei parametri che fisiologicamente subiscono delle variazioni; ciò vale sia per le dimensioni, che per l'ecostruttura. Nella valutazione delle dimensioni (lunghezza, larghezza, spessore) i dati ottenuti vengono rapportati all'età, peso, altezza del soggetto per i quali esistono appositi nomogrammi. Anche l'ecogenicità della corticale, valutata rispetto al seno renale e all'ecostruttura del parenchima epatico e splenico subisce nell'arco del primo quadrimestre di vita una variazione fisiologica prima di assumere il suo pattern caratteristico (ipoecogena sia verso il parenchima epatico che rispetto la pelvi renale). Ci siamo proposti di valutare retrospettivamente quali fossero state le cause più frequenti di rene piccolo nella nostra casistica. Sono stati esclusi dallo studio tutti quei casi che presentavano o distopie, o malformazioni dell'apparato urinario. Correntemente viene valutata la sola lunghezza lungo l'asse longitudinale dell'organo, e si è accettata una prevalenza della lunghezza del rene di Sx rispetto al Dx fino al 10%, considerando variazioni maggiori come patologiche. Dai dati raccolti è risultato che il rene piccolo riconosce nella ns. casistica come causa, la pielonefrite cronica 90% associata frequentemente a R.V.U. dati confermati all'urografia. Nei restanti casi si trattava di ipoplasia renale normo laterale. Riteniamo pertanto che il riscontro di rene piccolo sull'ecografia debba essere ulteriormente indagato con UroX ed eventuale CUM.

LA DIAGNOSI PRECOCE DELLE SORDITA' INFANTILI GRAVI MEDIANTE LA REGISTRAZIONE DEI POTENZIALI EVOCATI ACUSTICI.

G. BROZZI, L. PALMA.

Divisione di Otorinolaringoiatria, Ospedale dei Bambini "G. Salesi", Ancona.

La diagnosi di sordità infantile grave deve essere posta il più precocemente possibile al fine di ridurre, con l'immediato trattamento protesico acustico e riabilitativo ortofonico, le gravissime conseguenze derivanti dalla privazione uditiva sull'acquisizione del linguaggio e sullo sviluppo psichico del bambino.

Dall'anno 1972, presso la Divisione di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale dei Bambini "G. Salesi" di Ancona, per primi nella regione Marche, abbiamo iniziato ad impiegare lo studio dei potenziali evocati acustici quale metodica audiometrica obiettiva per la diagnosi precoce delle sordità infantili gravi.

Le registrazioni dei potenziali evocati acustici sono state eseguite, in un primo tempo, con un'apparecchiatura Medelec Amplaid ERA in grado di fornire esclusivamente risposte corticali lente (SVR) e successivamente, dall'anno 1982, con un sistema elettronico Amplaid MK 4 capace di acquisire qualsiasi tipo di potenziale evocato acustico (ECochG, ABR, MCL ed SVR).

Gli Autori riferiscono la loro esperienza secondo la quale, in accordo con i più recenti dati della letteratura, la diagnosi precoce di sordità infantile grave non può essere posta correttamente senza ricorrere allo studio dei potenziali evocati acustici.

Tra questi, le risposte uditive tronco-encefaliche (ABR) sono certamente da preferire in quanto di agevole esecuzione, non invasive, ripetibili nel tempo, eseguibili ambulatoriamente, scarsamente influenzate da artefatti legati allo stato del soggetto da esaminare e pertanto particolarmente affidabili per determinare obiettivamente la soglia uditiva media sulle frequenze acute (1500-4000 Hz) già dai primi giorni di vita del bambino.

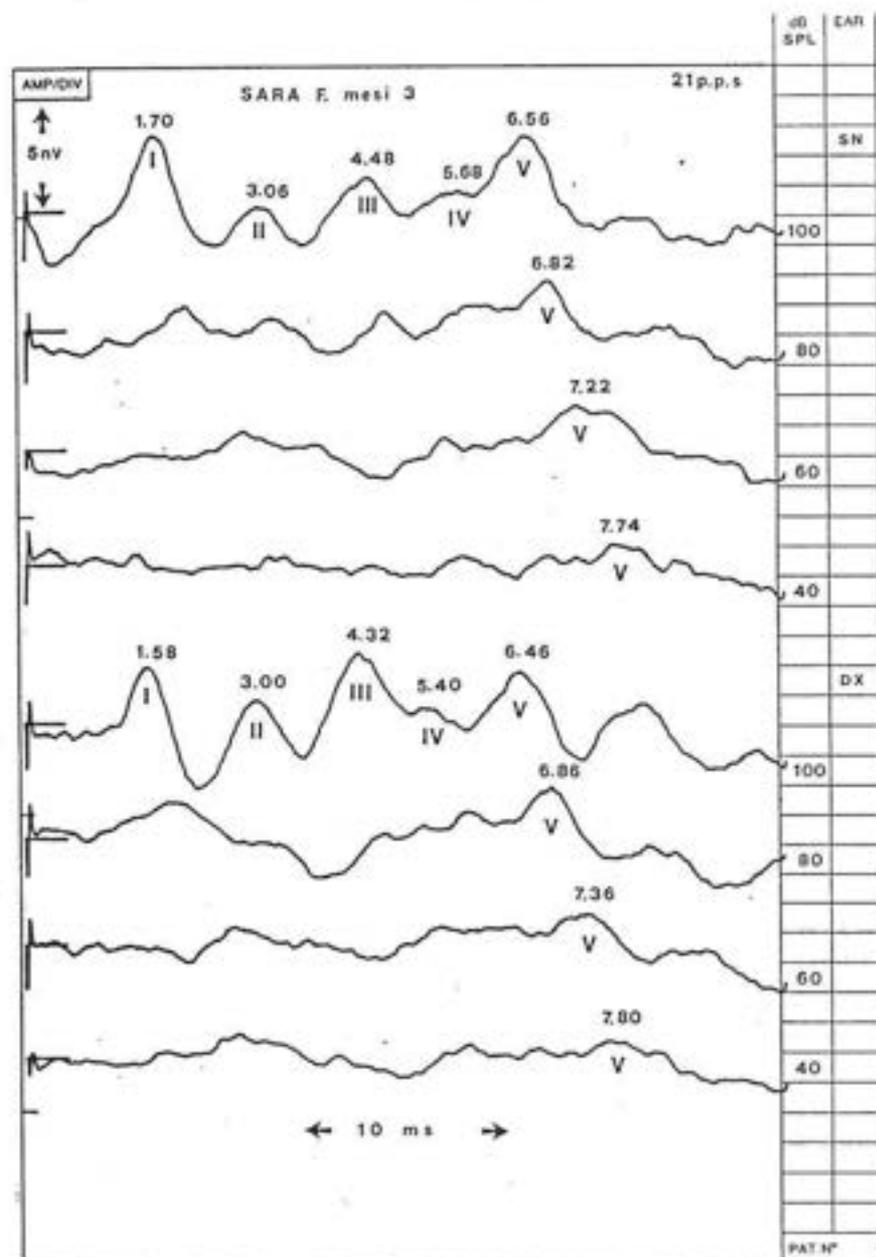


Fig. 1 - Potenziali evocati acustici del tronco dell'encefalo (ABR) di unabambina di 3 mesi risultata normoudente. Il valore della soglia in dB SPL è indicato dalla scomparsa dell'onda V.

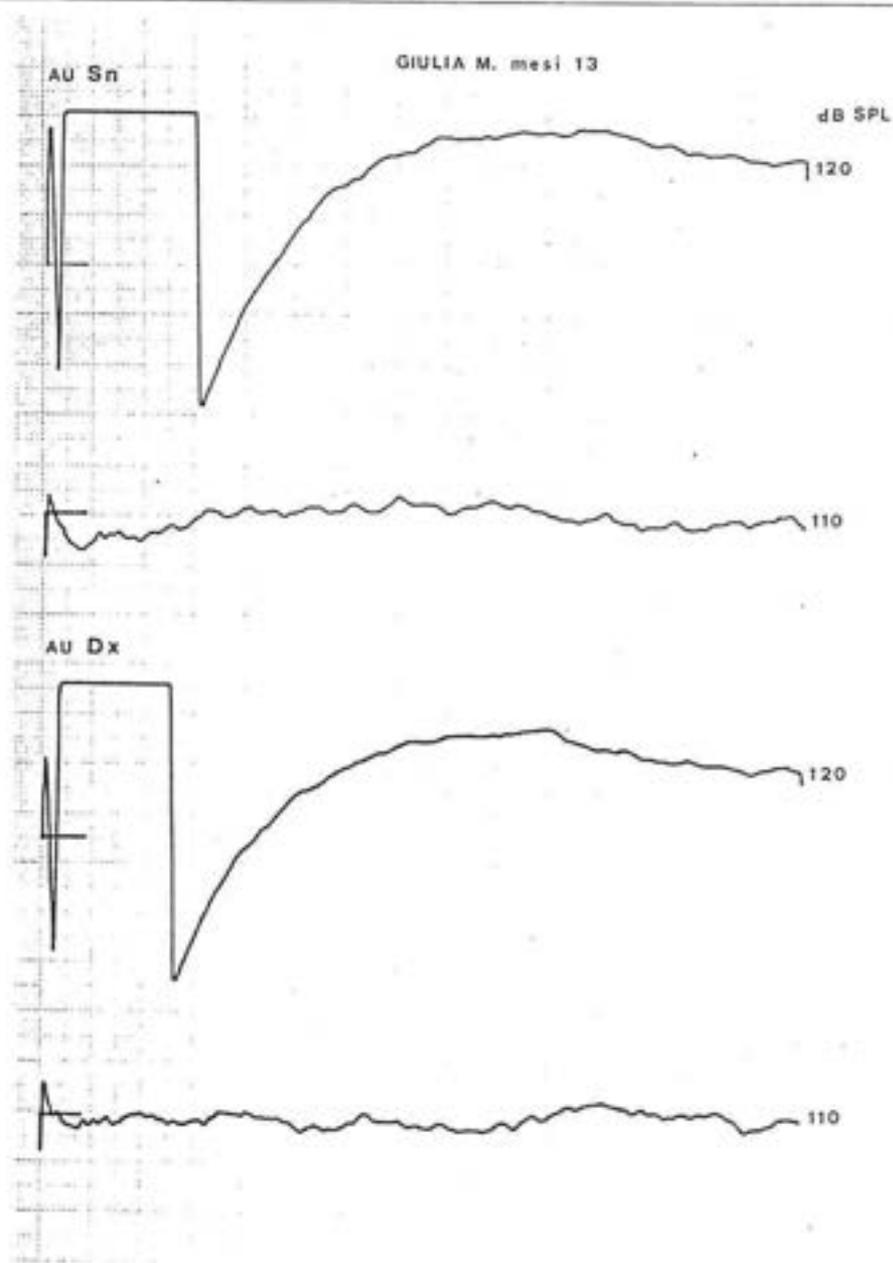


Fig. 2 - Assenza di risposte evocate acustiche tronco-encefaliche anche alla massima intensità di stimolazione. L'esame depone per una sordità profonda bilaterale percettiva.

VALUTAZIONE DEL RITMO CARDIACO IN PAZIENTI CON TRASPOSIZIONE DELLE GRANDI ARTERIE SOTTOPOSTI AD INTERVENTO DI MUSTARD

BETTUZZI M.G., MANFRIN M., COLONNA P.L., CECCONI M., PANGRAZI A., FERRINI L., SORO A.

OSPEDALE CARDIOLOGICO "G.M. LANCISI" ANCONA

Sono stati analizzati i dati elettrocardiografici (ECG standard, monitoraggio continua (MC), Holter) di 19 pazienti (pz) operati, con la tecnica di Mustard, per trasposizione delle grandi arterie (TGA) semplice (13 casi) e complessa (6 casi) nel periodo compreso tra il 1979 e il 1987; il follow-up è compreso tra 33 giorni e 7 anni (media 31 mesi). L'età all'intervento variava tra 4 giorni e 7 anni; 18 pz sono stati previamente sottoposti a settostomia atriale di Rashkind (RAS) e 2 ad intervento di Blalock-Hanlon (BH). Due pz sono deceduti improvvisamente dopo 7 e 13 mesi dall'intervento. Il protocollo di studio prevedeva, nel pre-operatorio, MC per almeno 72 ore ed Holter e, nel post-operatorio, MC per almeno 6 giorni seguita da Holter precoce (6a-15a giornata), Holter semestrali per 1 anno e quindi annuali. Lo studio ha evidenziato: 1) l'assenza di aritmie nel periodo precedente la RAS o BH; 2) la comparsa, nel periodo compreso tra RAS o BH e lo intervento di Mustard, di aritmie in 6 pz (31.5%), significative in 3 casi (tachicardia ventricolare, tachicardia parossistica sopraventricolare (TPS) e ritmo giunzionale (RG) persistente); 3) la massima incidenza di aritmie nell'immediato post-operatorio con l'emergenza di RG (6 casi) o ritmo atriale (1 caso) e di aritmie ipercinetiche (flutter atriale in 2 casi, tachicardia atriale in 1 caso) o ipocinetiche (bradicardia sinusale marcata in 1 pz, BAV completo parossistico in 1 pz); 4) la riduzione degli eventi aritmici nel post-operatorio tardivo con ritmo sinusale (RS) stabile nell'84% dei pz pur con il riscontro di TPS (5.2% dei pz), blocchi seno-atriali e pause sinusali; 5) la costante presenza, al termine del follow-up (17 pz), di RS pur con l'aumento dei segni di disfunzione sinusale, presenti nel 35.2% dei casi; 6) l'assenza di aritmie ad elevato rischio nei pz deceduti improvvisamente. In conclusione: 1) è opportuno considerare, nella potenzialità aritmogena dell'intervento di Mustard, anche gli eventi aritmici secondari a precedenti procedure palliative (RAS, BH); 2) a prescindere dai dati post-operatori precoci, altamente instabili, si è osservata una iniziale riduzione degli eventi aritmici seguita dal progressivo incremento dei segni di disfunzione sinusale.

RUOLO DELLA DILATAZIONE TRANSLUMINALE NELLE CARDIOPATIE
CONGENITE. ESPERIENZA DELL'OSPEDALE CARDIOLOGICO "LANCISI"
Piva R., Pangrazi A., Soro A., Ferrini L.

OSPEDALE CARDIOLOGICO "LANCISI", ANCONA

Abbiamo sottoposto a 95 procedure di angioplastica 78 pz.-28 con stenosi polmonare valvolare, 2 con Tetralogia di Fallot, 33 con coartazione aortica nativa, 4 con recoartazione postchirurgica, 6 con stenosi valvolare aortica, 2 con stenosi sottoaortica a setto, 3 con shunt sistemico-polmonare chirurgico stenotico- all'età media di 3.5 anni: di esse 65 entro il primo anno e 45 entro i primi tre mesi di vita.

La procedura ha ottenuto immediato successo nell'85% dei casi; al controllo clinico medio di 2.8 anni tale risultato è stabile e si può presumere definitivo, fatta eccezione per le coartazioni aortiche trattate in età neonatale che con alta frequenza intorno ai tre mesi di vita presentano restenosi, comunque suscettibile di ulteriore dilatazione da cui è lecito attendere una più stabile modificazione.

Insuccesso da cause tecniche è registrato nel 5%, esclusi vamente in età neonatale; da cause anatomiche inerenti alla malformazione nell'8% dei casi.

Complicanze tali da imporre intervento cardiocirurgico di emergenza e mortalità sono occorse solo in pz. critici trattati nei primi mesi di vita; globalmente è registrata una mortalità pari al 2%.

Allo stato attuale si può concludere che la dilatazione transluminale di malformazioni cardiache è efficace, capace di ottenere risultati stabili ed a rischio molto basso nei pz. di età maggiore. Nei più piccoli ed in condizioni cliniche critiche il rischio aumenta, tuttavia con risultati che bene si confrontano con quelli della palliazione/correzione chirurgica.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF AEROMONAS SPECIES ISOLATED FROM ADULTS AND CHILDREN WITH DIARRHEA.

C.Piersimoni,*R.Gagliardini,V.Morbiducci,*G.Caramia,G.Desio,G.Scalise.

Microbiology Lab.and Institute of Infectious Diseases,General Hospital"Umberto I°",60100,ANCONA-ITALY.

*Pediatric Infectious Diseases,Children's Hospital"G.Salesi",60100,ANCONA-ITALY.

The etiological role of Aeromonas in enteritis has to be completely clarified.The lack of a simple animal model of diarrheal disease and the failure to induce diarrhea in human volunteer studies has made interpretation of the clinical literature on Aeromonas quite difficult.

From January 1986 to December 1987,stools from 134 patients with gastroenteritis(adults and children)and 155 controls were examined for Aeromonas and the most common bacterial and parasitic pathogens.In a two years study Aeromonas strains were isolated from feces of 18 of 134(13.4%)patients(11 children and 7 adults)and from 1 of 155(0.6%)controls.The difference between the two isolation rates was significant($p < 0.001$).In three cases of illness other intestinal pathogens were isolated together with Aeromonas in the same stool sample.Of the 19 Aeromonas isolates,4 strains were A.hydrophila,3 strains were A.sobria and 12 strains were A.caviae(Table 1).Cytotoxin(Vero cells model)was produced by 3/3 strains of A.sobria,2/4 strains of A.hydrophila and 1/12 strain of A.caviae.Enterotoxigenic activity(inhibition of ADP-induced platelet aggregation)was produced by 1/3 strain of A.sobria,3/4 strains of A.hydrophila and 0/12 strain of A.caviae(Table 2).No clear correlation was found between the clinical presentation of the illness(mucus and blood in feces,fever and vomiting)and the species or the characteristics of virulence of the homologous Aeromonas organisms.In conclusion our data indicate that in our geographical area,Aeromonas is relatively common in the feces of adults and children with diarrhea.

TABLE 1. SPECIES IDENTIFICATION OF THE AEROMONAS STRAINS

TEST	NUMBER OF STRAINS POSITIVE		
	<u>A. HYDROPHILA</u> (4)*	<u>A. SOBRIA</u> (3)*	<u>A. CAVIAE</u> (12)*
ESCULIN HYDROLYSIS	4	0	12
GROWTH IN KCN BROTH	4	0	12
ARABINOSE (ACID)	4	1	12
SALICIN (ACID)	4	0	12
GLUCOSE (GAS)	4	0	0
VOGUES-PROSKAUER	4	3	0
H ₂ S IN GTCF MEDIUM	4	3	0
ELASTASE	4	0	0
LYSINE DECARBOXYLASE	4	3	0
ARBUTIN HYDROLYSIS	4	0	12
CELLOBIOSE (ACID)	0	0	11

* IN PARENTHESES THE TOTAL NUMBER OF STRAINS OF EACH SPECIES.

TABLE 2. PRODUCTION OF TOXINS BY AEROMONAS ISOLATES.

STRAIN	SPECIES OF AEROMONAS	PRODUCTION OF:		
		CYTOTOXIN	ENTEROTOXIN	HEMOLYSIN
1	A. SOBRIA	+	+	+
2	A. SOBRIA	+	-	+
3	A. CAVIAE	-	-	-
4	A. CAVIAE	+	-	-
5	A. HYDROPHILA	-	-	+
6	A. CAVIAE	-	-	-
7	A. SOBRIA	+	-	+
8	A. HYDROPHILA	-	+	+
9	A. CAVIAE	-	-	-
10	A. HYDROPHILA	+	+	+
11	A. CAVIAE	-	-	-
12	A. HYDROPHILA	+	+	+
13	A. CAVIAE	-	-	-
14	A. CAVIAE	-	-	-
15	A. CAVIAE	-	-	-
16	A. CAVIAE	-	-	-
17	A. CAVIAE	-	-	-
18	A. CAVIAE	-	-	-
19*	A. CAVIAE	-	-	-

* ISOLATED FROM CONTROLS.

ROSOLIA E TOXOPLASMOSSI: INDAGINE SIEROLOGICA SULLA POPOLAZIONE AFFERENTE ALL'OSPEDALE SALESI DI ANCONA NEL PERIODO DICEMBRE 86/ GENNAIO 89

FERRARI F., BORDICCHIA F., MANUNZA V., BUCCI M.

OSPEDALE DEI BAMBINI "G.SALESI" LABORATORIO ANALISI Primario: C.A. Giannelli

SCOPO DEL LAVORO - MATERIALE E METODI

E' stato esaminato lo stato immunitario di una popolazione di 903 afferenti nei confronti del virus rubeolico, e di 1538 afferenti nei confronti di *Toxoplasma Gondii*. La popolazione è stata suddivisa in due gruppi: il primo gruppo comprende i soggetti in età pediatrica (fino a 15 anni), mentre il secondo comprende donne in età feconda.

La ricerca degli anticorpi anti rosolia è stata eseguita con metodica immunoenzimatica (dosaggio delle IgG e delle IgM).

Per il *Toxoplasma*, alla metodica immunoenzimatica specifica per IgG ed IgM è stato associato di routine un test al lattice con antigeni esogeni ed endogeni; la conferma è stata eseguita con immunofluorescenza indiretta, sia su siero intero che su frazione purificata di IgM.

RISULTATI

ROSOLIA: nel gruppo in età pediatrica, il 51.6% risulta immune, contro il 93.8% della adulta. Sono stati riscontrati n.2 casi di infezione in atto, entrambi in età pediatrica.

TOXOPLASMA: la percentuale di immunizzazione è risultata del 13% nel primo gruppo e del 37 nel secondo. Si è riscontrata una presenza di infezione in atto pari al 5,2% (4,5 nel primo gruppo, 5,7 nel secondo).

CONCLUSIONI: per quanto riguarda la rosolia, la percentuale di immunizzazione della popolazione in età feconda corrisponde ad analogo percentuale rilevata da altri autori nel 1986 (1), mentre risulta lievemente superiore se confrontata ad altri del 1982 (2).

Dalla bassa percentuale di infezioni in atto evidenziate, anche nella popolazione infantile, si può dedurre una sempre maggior prevalenza delle forme asintomatiche, con una conseguente maggiore difficoltà di identificazione dei serbatoi di infezione. Per quanto riguarda la toxoplasmosi, le percentuali di immunizzazione ed il rischio di infezioni in gravidanza corrispondono a quelle riportate in letteratura (1,3). Rosolia e toxoplasmosi rappresentano ancora un rischio reale per la popolazione in età feconda e le gravidanze in soggetti non immuni richiedono un preciso follow up laboratoristico.

ALCUNI ASPETTI DEL VISSUTO DI MALATTIA NEL BAMBINO OSPEDALIZZATO.

Iester A., Marchesi A., Bagnasco F., Bonelli R., Mongelli L.

Istituto Scientifico di Clinica Pediatrica.

Clinica Pediatrica 1° Università di Genova. Istituto G.Gaslini.

Secondo le più moderne vedute la pediatria considera il bambino malato un soggetto che deve essere preso in cura nella sua globalità. Se il corpo è ostacolato nella sua libera espansione fisica e non si esprime integralmente a causa di una malattia, inevitabilmente vi saranno ripercussioni sulla relazione affettiva tra fanciullo ed ambiente. Per poter meglio approfondire tale relazione abbiamo studiato, mediante l'esecuzione di disegni e l'amministrazione di questionari appositamente formulati, 97 soggetti di età compresa tra 6 e 10 anni, affetti da malattie croniche (diabete, fibrosi cistica, artrite reumatoide, ecc.) ricoverati nella 1° Clinica Pediatrica dell'Università di Genova ed un gruppo di controllo di 100 soggetti sani non ospedalizzati. Dalla disamina dei risultati ottenuti abbiamo formulato alcune considerazioni:

- 1) I soggetti affetti da malattie croniche spesso, durante la degenza, diminuiscono le comunicazioni con il mondo esterno investendo gran parte della loro energia psichica su se stessi, con un meccanismo di protezione del "Sè", che in qualche misura, ricorda il comportamento ipocondriaco dell'adulto.
- 2) Non vi sono differenze statisticamente significative per quanto riguarda il concetto di malattia sia nei soggetti sani, sia in quelli malati: in entrambi i gruppi la malattia viene definita fenomenicamente, riferendo solamente il sintomo manifesto. Inoltre entrambi i gruppi presi in considerazione credono in un determinismo nella genesi della malattia che è vissuta come conseguenza di un evento che ha suscitato nel bambino sensi di colpa.
- 3) Suggestivo è inoltre come i bambini malati si rappresentino nel disegno: frequentemente il corpo è rappresentato o come un insieme di organi malati (disegno n°1) oppure con suggestiva omissione delle parti ammalate (disegno n°2).

Questo nostro studio preliminare ponendo in luce il particolare vissuto dei bambini ospedalizzati e le conseguenze negative della malattia e dell'ospedalizzazione sullo sviluppo emotivo del soggetto, ripropone la necessità che le strutture ospedaliere siano indirizzate al recupero della salute fisica del paziente, senza procurare danni al suo sviluppo psichico.

ALCUNI ASPETTI DEL VISSUTO DI MALATTIA NEL BAMBINO OSPEDALIZZATO

Iester A., Marchesi A., Bagnasco F., Bonelli R., Mongelli L.

Istituto Scientifico di Clinica Pediatrica.

Clinica Pediatrica 1° Università di Genova. Istituto G.Gaslini.



FIGURA N° 1

L.M.: affetta da Artrite Reumatoide.

EC = 9,8 EM = 9,3

Consegna: "Disegna te stessa".

Nel disegno la bambina affetta da Artrite Reumatoide in forma sistemica, "vede" il suo corpo formato da un insieme di cellule.

ALCUNI ASPETTI DEL VISSUTO DI MALATTIA NEL BAMBINO OSPEDALIZZATO

Iester A., Marchesi A., Bagnasco F., Bonelli R., Mongelli L.

Istituto Scientifico di Clinica Pediatrica.

Clinica Pediatrica 1° Università di Genova. Istituto G.Gaslini.



FIGURA N° 2

C.S.: affetto da Distrofia Muscolare Progressiva tipo Duchenne

EC = 8,10 EM = 8,01

Consegna: "Disegna te stesso.

Nel disegno il bambino affetto da Distrofia Muscolare tipo Duchenne, che ha perso la capacità di movimento "vede" il suo corpo senza piedi (impossibilità a deambulare) e senza mani (difficoltà alla manipolazione).

SEQUELE DI ORDINE PSICOLOGICO IN SOGGETTI AFFETTI DA RECIDIVA DI PARALISI PERIFERICA DEL FACCIALE.

L. Piattella, C. Cardinali, L. Cenci, O. Papa, A. Panzini.

Div. Neuropsichiatria Infantile - Osp. Ped. Reg. - Ancona

La paralisi acquisita del n. facciale (c.d.a frigore) rappresenta una patologia di non raro riscontro nella pratica clinica. Infatti nel decennio 1978-'88 presso la Div. di Neuropsichiatria Inf. dell'Osp. Ped. Reg. di Ancona sono stati ricoverati 67 soggetti affetti da paralisi periferica del facciale in tutte le sue forme (7 congenite, 10 post-traumatiche, 50 di natura virale e/o a frigore, di cui 8 recidivate). Sono stati esaminati sotto il profilo delle sequele di ordine psicologico 8 soggetti di età compresa fra 5 e 12 anni che hanno presentato una recidiva. Lo studio è stato effettuato al momento del ricovero per recidiva e al termine del trattamento terapeutico con pressochè completa restitutio ad integrum, per esaminare il vissuto esperienziale di eventuale distorsione dell'immagine corporea nei confronti di un evento precedentemente sperimentato, risolto e recidivato inaspettatamente. Ai tests somministrati (disegno libero, figura umana) è emersa una tendenza alla negazione ed alla resistenza nei confronti della propria condizione evidenziata dalla paradossale riproduzione grafica del volto umano. L'espressione del proprio personale disagio ha trovato per lo più nello spostamento sulle figure di sesso opposto la possibilità di superamento di un vissuto particolarmente ansiogeno, soprattutto nei soggetti in età preadolescenziale come se il difetto fisico avesse intaccato il senso di identità sessuale. Dal colloquio con i pz. e i genitori è emersa la ferita narcisistica legata alla concretezza, permanenza e scarsa risolvibilità definitiva del sintomo che viene vissuto come persecutore ed incombente e come tale persiste sotto forma di area conflittuale irrisolta con rischio di ipertrofia della vita fantasmatica e di compromissione dell'obiettivo esame di realtà. Gli Aa. sottolineano l'importanza di ricercare l'influsso della malattia fisica sulla psiche del b. per una efficace strategia psicoterapeutica.

APPRENDIMENTO PER CONDIZIONAMENTO COME COMPLEMENTO DIAGNOSTICO INTEGRATIVO DELLA VALUTAZIONE NEUROMOTORIA

L. Piattella, L. Cenci, L. Porfiri, A. Panzini, L. Traini

Div. Neuropsichiatria Infantile - Osp. Ped. Reg. - Ancona

È stato effettuato uno studio su 14 soggetti sani, a 6 e a 9 mesi di età, utilizzando modalità e parametri rigorosamente definiti dal metodo dell'apprendimento per condizionamento, al fine di consentire un complemento diagnostico integrativo di altre valutazioni neuromotorie nella prima infanzia. La tecnica di condizionamento prevede prove di apprendimento evocanti una reazione di difesa (ammiccamento e/o reazione di evitamento) a seguito della somministrazione di un "puff" d'aria emesso dopo un tempo prefissato da uno stimolo sonoro, seguita dalla somministrazione di una prova test (solo stimolo sonoro). Dal nostro lavoro sono emerse le seguenti considerazioni: a) il metodo dell'apprendimento per condizionamento può essere accettato nella 1° infanzia come integrativo di altre valutazioni neuromotorie a nostra disposizione; è ipotizzabile che la difficoltà integrativa e comparativa nelle metodiche dipende, per quanto concerne le tecniche condizionanti, dalla scarsa modulazione nell'utilizzo dell'intensità dello stimolo incondizionale ("puff" d'aria). Si deve tener conto, infatti, che il bambino è parte attiva nell'informazione ambientale potendo influire, nelle modalità esecutive, sulla qualità, specie, durata e tempo dello stimolo informativo a seconda delle proprie capacità; c) è consigliabile l'esecuzione di un test di verifica (ad es. visivo) per consentire un maggior adeguamento allo stimolo ed un potenziamento mediante il ricorso ad un ulteriore canale sensoriale; d) è auspicabile che studi policentrici possano contribuire ad una maggiore significatività delle modalità operative diagnostiche-prognostiche prescelte, che rispecchino il reale ed omogeneo livello di capacità acquisita piuttosto che comportamenti momentanei; e) a tal uopo la gamma offerta dalle metodiche di condizionamento può anche estendersi alle tecniche di condizionamento operante, come risulta del resto dalle più recenti esperienze di letteratura.

DISTURBI PSICOSOMATICI DELL'INFANZIA:UN'IPOTESI RELAZIONALE

L.Piattella,C.Cardinali,L.Cenci,M.A.Tavoni,O.Papa.

Div.Neuropsichiatria Infantile - Osp.Ped.Reg.- Ancona

A partire dagli anni'50 è stata avanzata l'ipotesi che nel determinismo della patologia psico-affettiva del bambino giocasse un ruolo fondamentale l'intero sistema familiare e non solo la diade madre-figlio.In questa ottica il paziente viene quindi visto non come l'elemento malato della propria famiglia ma come l'espressione sintomatica di una famiglia malata.Gli Aa riportano i dati di una ricerca condotta dalla Div.di Neuropsichiatria Infantile dell'Osp.Ped.Reg. di Ancona volta a verificare l'esistenza o meno di una organizzazione disfunzionale nel sistema familiare di bambini con disturbi psicosomatici.A tale scopo a 20 famiglie (10 del gruppo di studio e 10 del gruppo di controllo) è stato presentato sotto forma di colloquio un questionario elaborato per indagare specificamente i possibili modelli transazionali familiari.L'aspetto fondamentale della struttura delle "famiglie psicosomatiche" è risultata essere la presenza di 4 caratteristiche(iperprotezione-invischiamento ed ipercoinvolgimento dei familiari tra loro-incapacità ad affrontare e risolvere i conflitti-rigidità nel mantenimento dello status quo)il cui insieme costituisce il modello transazionale patologico.Nessuna di queste caratteristiche da sola è sembrata invece sufficiente a far nascere o mantenere i sintomi psicosomatici.In queste famiglie si è inoltre riscontrata una anamnesi positiva per disturbi psicosomatici in altri componenti con una incidenza doppia rispetto ai controlli(80% vs 40%).Gli Aa concludono ipotizzando che,a parte l'influenza di possibili predeterminanti genetiche,possa sussistere una sorta di imprinting di modelli relazionali disfunzionali e che,una volta appresa,la transazione patologica entri nel patrimonio culturale e comportamentale dell'individuo il quale la riproporrà,in modo quasi coattivo,nel proprio "sociale".

VALUTAZIONE DELLA PERSONALITA' MEDIANTE TESTS PROIETTIVI
IN 20 SOGGETTI AFFETTI DA CEFALEA ESSENZIALE.

L. Piattella, C. Cardinali, M. A. Tavoni, O. Papa.

Div. Neuropsichiatria Infantile - Osp. Ped. Reg. - Ancona

Le cefalee essenziali rappresentano un capitolo estremamente eterogeneo da un punto di vista eziopatogenetico. La maggior parte degli AA. (Lanzi, Guidetti, Marzocco etc.) comunque concorda sul fatto che in tutte le forme esistono aspetti psicologici comuni, i quali possono giocare un ruolo determinante. Allo scopo di individuare uno specifico profilo di personalità nei pz. cefalalgici in età evolutiva, abbiamo selezionato 20 bb. affetti da cefalea essenziale ricoverati presso il Reparto di NPI dell'Osp. Salesi AN. Tutti i soggetti, 7 M. e 13 F. di età compresa tra 8 e 12 anni (età media a. 10 m. 5) sono stati sottoposti ad un protocollo di indagine psicodiagnostica articolato nel seguente modo: - colloquio con i genitori e con il bambino; - test del disegno della figura umana (Machover); - test del disegno della famiglia (Corman); - test di Rorschach. Con le stesse modalità sono stati esaminati 10 soggetti non cefalalgici omogenei per sesso ed età rispetto al gruppo oggetto di studio. La ricerca ha permesso di individuare un profilo psicologico del cefalalgico caratterizzato da inibizione, insicurezza, introversione, bassi livelli di autostima, tendenza ad utilizzare modalità difensive con tratti regressivi. Comune inoltre una difficoltà di inserimento nel gruppo con rendimento scolastico poco soddisfacente nonostante il normale livello intellettuale. Gli AA. concludono sottolineando il fatto che la personalità del bambino non è ancora strutturata come nell'adulto, ma è suscettibile di rimodellamento anche spontaneo; pertanto l'individuazione di tratti di personalità comuni può rappresentare il punto di partenza di un follow-up volto a seguire l'evoluzione psicologica di questi bambini in relazione all'evoluzione del sintomo "cefalea".

MODIFICAZIONE DEGLI ASPETTI ANSIOSI E DEPRESSIVI
IN SOGGETTI OBESI NEL CORSO DELL' ADOLESCENZA

G. Giovanelli, *M. Rizzardi, E. Trombini, **S. Alati,
**R. Alessandroni, **G. Paldella, **M. Lanari, **R. Rossini,
**G. P. Salvioli

*Istituto di Psicologia "Luigi Meschieri", Università di Urbino

**Istituto di Pediatria Preventiva e Neonatologia e
Dipartimento di Psicologia, Università di Bologna

Alla luce dei risultati ottenuti in un precedente studio (Giovanelli et al., 1988) sugli aspetti ansiosi e depressivi in un gruppo di adolescenti obesi di 12-13 anni (seconda media inferiore), e' sembrato opportuno estendere l' indagine all' eta' di 13-14 anni (terza media inferiore).

Sono stati presi in esame 31 soggetti obesi (19 maschi e 12 femmine) con un eccesso ponderale $>30\%$ secondo la tabella di Tanner, Whitehouse e Takahashi. Come gruppo di controllo sono stati scelti 31 soggetti di peso adeguato, omogenei al gruppo sperimentale per sesso, titolo di studio ed eta' di entrambi i genitori, composizione familiare e status socio-economico. A ciascun soggetto sono stati somministrati il Questionario Scala d' Ansia per l' Eta' Evolutiva, di Busnelli, Dall' Aglio e Faina e la Children's Depression Scale di Lang e Tisher e il Symptom Questionnaire (SQ) di Kellner.

I risultati mostrano che i soggetti maschi obesi ottengono punteggi relativi all' "ansia scolastica" significativamente superiori rispetto ai maschi non obesi. Tale differenza non appare nei valori delle femmine.

Sembra quindi che le problematiche psicologiche vengano dai maschi canalizzate nell' ansia scolastica. I valori piu' elevati dell' ansia scolastica nei maschi obesi trova ulteriore conferma in recenti ricerche (Zavattini et al., 1988) in cui si mostra come il rendimento scolastico dei maschi obesi sia inferiore a quello delle femmine obese.

Si conferma pertanto la presenza di problematiche psicologiche nell' obesita' e la necessita' di un approccio psicologico anche in vista di un intervento preventivo nei confronti delle patologie correlate all' obesita' stessa.

LE VARIAZIONI DEL TIPO DI REAZIONE ALLA FRUSTRAZIONE NEI BAMBINI OSPEDALIZZATI.

Iester A., Marchesi A., Bagnasco F., Bonelli R., Lenti G.

Istituto Scientifico di Clinica Pediatrica

Clinica Pediatrica 1° Università di Genova, Istituto G. Gaslini.

Numerose sono le segnalazioni sugli effetti negativi dell'ospedalizzazione nei bambini ed altrettanto numerose sono le proposte e gli interventi per diminuire i danni che si possono ripercuotere negativamente sullo sviluppo psichico dell'individuo.

Un aspetto particolare di queste problematiche è stato da noi studiato in bambini ricoverati nella nostra Clinica: la modificazione della reazione alla frustrazione.

Sono stati sottoposti al Picture Frustration Test di Rosenzweig 21 bambini ricoverati, di età compresa tra i 6 e 13 anni. Il gruppo da noi raccolto casualmente, presentava elementi di non omogeneità per quanto riguarda il substrato socio-culturale.

Tutti questi bambini non presentavano prima del ricovero disturbi del comportamento e dimostravano un'intelligenza generale nella norma. Dall'analisi dei dati ottenuti si osserva che nei soggetti esaminati il tipo e la direzione delle risposte di fronte ad una situazione frustrante si discostano statisticamente dal campione medio normale, presentando risposte non adeguate all'età.

Il tipo di reazione più frequente è risultato essere il tipo "i" (33%) seguito da "I" ed "N-P" (28%) e, con frequenza decrescente "I'" e "E" (24%). Globalmente si rileva che nel campione di bambini da noi esaminato la risposta più frequente è di tipo "i" e "I" cioè di tipo intrapunitivo; questo tipo di reazione alla frustrazione è caratteristico dei soggetti che presentano una emotività ambivalente in cui la situazione frustrante viene percepita da una parte come costrittiva e dall'altra con sentimenti di ribellione e propositi di autonomia. Interessante è rilevare come nella nostra casistica questo tipo di reazione sia più frequente nei bambini (43%) che nelle bambine (14%), inoltre è risultata più elevata nei bambini al primo ricovero e nei bambini ricoverati senza madre (42%).

Secondo questa nostra ricerca preliminare, quindi, i disturbi che possono derivare dall'ospedalizzazione sono particolarmente legati all'incapacità dei bambini di affrontare una situazione frustrante a cui normalmente non sono stati "educati".

LA RMN NELLA S. DI WEST PRIMITIVA

L. Piattella, N. Zamponi, M. A. Tavoni, O. Papa, A. Panzini

Div. Neuropsichiatria Infantile - Osp. Ped. Reg. - Ancona

L'evoluzione degli spasmi infantili idiopatici, con TAC negativa, è assai variabile andando da una guarigione completa a sequele neuropsichiche di notevole entità con o senza epilessia. Pertanto è ipotizzabile che possano esistere anomalie strutturali focali o multifocali non evidenziabili alla TAC (Dulac et al. 1986). Studi recenti effettuati con la SPECT hanno dimostrato nei soggetti con S. di West ad evoluzione sfavorevole zone di ipovascolarizzazione e/o ipofissazione concordanti con il focolaio EEG residuo. A tali anomalie, piuttosto che un significato puramente funzionale è stato attribuito valore di vere lesioni anatomiche non rilevabili alla TAC (Dulac et al. 1987). Sulla scorta di tali studi clinici abbiamo sottoposto a RMN 11 bambini affetti da S. di West primitiva allo scopo di valutare la sensibilità di tale metodica diagnostica nei confronti della TAC e alla luce dei risultati ottenuti con la SPECT. La popolazione in studio è composta da 6 F. e 5 M. di età compresa tra a. 2 m. 6 e a. 12; tutti i bb. hanno presentato una S. di West primitiva. La TAC è stata effettuata in tutti i casi prima o subito dopo l'instaurazione della terapia corticosteroidea risultando negativa per anomalie strutturali focalizzate. L'evoluzione clinica comprende 4 casi di guarigione completa e 7 casi in cui sono residuati epilessia e/o ritardo cognitivo di entità variabile. L'RMN nel gruppo dei bb. ad evoluzione favorevole è risultata negativa; nel restante gruppo non ha evidenziato anomalie strutturali focalizzate; solo in 3 soggetti è stata rilevata una scarsa differenziazione tra sostanza grigia e bianca da riferirsi a probabile ritardo maturativo. Si conclude pertanto che la RMN nella popolazione in studio non ha rilevato anomalie strutturali focalizzate non visibili alla TAC; resta in discussione il significato e l'eventuale valore ai fini patogenetici e prognostici, dell'alterata mielinizzazione.

CORRELAZIONI CLINICO-EEG-TAC NELLE EMIPLEGIE CONGENITE.

L. Piattella, N. Zamponi, L. Cenci, L. Porfiri, O. Papa

Div. Neuropsichiatria Infantile - Osp. Ped. Reg. - Ancona

L'emiplegia congenita del bambino costituisce un capitolo di grande interesse clinico e fisiopatologico: essa viene definita come una sindrome con emiparesi spastica evidente fin dal primo anno di vita, legata etiopatogeneticamente ad un insulto vascolare avvenuto in epoca pre/perinatale. Con frequenza variabile si associano alla emiplegia, crisi convulsive e ritardo mentale di vario grado non sempre direttamente correlati all'entità del danno motorio. La TAC è alterata in più del 90% dei casi, dimostrando due differenti patterns: 1) dilatazione unilaterale del ventricolo laterale, 2) cavità poroencefalica nella corteccia e nella sostanza bianca nel territorio dell'a. cerebrale media.

Lo studio in oggetto, focalizzato sulle correlazioni clinico EEG-TAC, è stato effettuato in 19 pazienti (12M. 7F.) di età compresa fra anni 1 e anni 12. Il deficit motorio è presente a dx. in 11 casi, a sin. in 8 casi; crisi convulsive di tipo parziale e/o secondariamente generalizzate sono state rilevate in 12 pazienti, ritardo mentale di grado variabile, turbe percettive e del linguaggio in 13. Alla TAC era presente, in 10 casi, una dilatazione poroencefalica, in 8 un quadro di dilatazione ventricolare unica, in un caso non sono state rilevate alterazioni. Lo scanner ha dimostrato una buona correlazione con il quadro clinico evidenziando come i pazienti con cavità poroencefalica presentino più spesso un deficit motorio di maggiore entità e una più frequente associazione con epilessia e ritardo mentale. Tale dato trova la sua spiegazione nel fatto che, in questi casi, l'accidente vascolare si verifica nel territorio del *carrefour* parieto-occipito-temporale che è sede di gran parte delle funzioni corticali superiori (prassie, gnosie e, in parte, linguaggio) ed è particolarmente vulnerabile essendo sprovvisto di circolo collaterale efficace.

INDICE

1ª Sessione/1st Session

TAVOLA ROTONDA/ROUND TABLE

**Traguardi e prospettive in ambito neonatale e nutrizionale
Goals and prospects: Neonatal and Nutritional aspects**

- » 13 **Divezzamento**
M. MORETTI - S. MONTALI
- » 17 **Latti speciali e terapia farmacologica dell'allergia alimentare**
L. BUSINCO
- » 20 **Alimentazione e prevenzione dei fattori di rischio per ateroscle-
rosi in età pediatrica**
M. GIOVANNINI

CONFERENZE/LECTURES

- » 23 **Terapia farmacologica alla madre che allatta**
G.P. CHIAFFONI - D. GABURRO
- » 26 **Il monitoraggio farmacologico in neonatologia**
F.F. RUBALTELLI

2ª Sessione/2nd Session

TAVOLA ROTONDA/ROUND TABLE

**Traguardi e prospettive in ambito terapeutico
Goals and prospects: Therapeutic aspects**

- » 31 **Eziologia e Terapia delle infezioni delle vie aeree inferiori**
N. PRINCIPI
- » 32 **Nuovi antibiotici nella pratica clinica**
G. CARAMIA - L. COMPAGNONI
- » 43 **Possibilità terapeutiche degli immunomodulanti**
P. CAREDDU - G. GUIDI
- » 44 **Diagnosi clinica dell'Aids nella prima infanzia**
P.A. TOVO

CONFERENZE/LECTURES

- » 48 **New strategies in antibiotic use**
J.D. WILLIAMS
- » 49 **Antibiotici e Immunità**
G.R. BURGIO - G.L. MARSEGLIA

3ª Sessione/3rd Session

TAVOLA ROTONDA/ROUND TABLE

Traguardi e prospettive in ambito preventivo

Goals and prospects in the field of prevention

- Pag. 53 Treatment of Genetic Diseases:
Past Experiences and Future Prospects
R.J. DESNICK
- » 56 Le Immunodeficienze primitive:
Nuove Prospettive di Prevenzione e Terapia Molecolare
L.D. NOTARANGELO - M. DUSE - G. VERTUA - A.G.
UGAZIO
- » 61 Immunizations: Epidemiologic and Public Health Aspects
J.D. CHERRY
- » 72 I bisogni di salute dell'adolescente
E. DE TONI - T. DE TONI - R. GASTALDI
- » 75 New Advances in the Diagnosis and Antibiotic Therapy of In-
fectious Diseases
L.J. LASCOLEA, JR.

CONFERENZE/LECTURES

- » 83 Heart Lung Transplantation on Cystic Fibrosis Patients:
Present Status and Future Prospectives
M.E. HODSON
- » 89 L'Ospedale Pediatrico e gli Istituti di Ricerca
E. GUZZANTI
- » 99 Pediatria e Bambino nel 2000
E. ROSSI

COMUNICAZIONI

1ª Sessione/1st Session

- » 103 I lattini formulati per i neonati pretermine. Studio clinico-
metabolico
G. FALDELLA - L. LUCCHI - G.P. SALVIOLI
- » 105 Confronto fra etichetta e realtà: indagine sulla composizione
di nove lattini adattati
G. CARAMIA - P. OSIMANI - E. RUFFINI

- Pag.106 «Cosa mangia il vostro bambino?». Risultati preliminari di una inchiesta sulla alimentazione del bambino in età scolare.
C. CATASSI - V. BONIFAZI - I.M. RÄTSCH - A. GUERRIERI - A. LUPINI - S. COSTANTINI - G.V. COPPA - P.L. GIORGI
- » 108 Variazioni dell'assetto lipemico del bambino obeso sottoposto a terapia dietetica.
E. MENGHETTI - F. MARTINO - O. GIARDINI - C. DI RUSSO - G.R. DE PETRILLO - P. MARULLI
- » 110 Utilità del dosaggio della carotenemia nella malattia celiaca
V.A. CAIULO - L. CORTIGIANI - A. TOSCANELLI - L. LUPETTI - C. UGHI - M. CECCARELLI
- » 111 L'atrazina nell'acqua potabile. Aspetti normativi. Situazione attuale nella Provincia di Ancona.
D. MENCARELLI - G. CARAMIA

2ª Sessione/2nd Session

- » 113 Roxithromycin in pediatric age
A. BOCCAZZI - A. MEZZOPANE - M. MAFFEZOLI - G. FUSI - M. MARETTI - F. CORONA - A. LAZZARINI - P. CAREDDU
- » 114 Use of Aztreonam in neonatal age
A. BOCCAZZI - G. MOTTA - A. MEZZOPANE - G. FUSI
- » 115 Interferenza di Cotrimazina sulla microflora intestinale di bambini con infezioni urinarie (UTI)
F. VAROTTO - C. COGLIATI - M. BORZANI - R. COLOMBO - A. LOMBARI - L. GARLASCHI
- » 116 Ampicillino - resistenza di Haemophilus Influenzae
M.L. GARLASCHI - R. COLOMBO - F. RUSCONI - E. BRANDOLISIO - A. SALA - F. VAROTTO
- » 117 Infezioni da Stafilococco A. nella Fibrosi Cistica. Possibilità terapeutiche della Teicoplanina.
G. CARAMIA - R. GAGLIARDINI - G. TADDEI - F. FRANCESCHINI - A.L. ROCCHI
- » 119 Aspetti terapeutici dell'associazione Ampicillina/Sulbactam nella patologia pediatrica.
G. CARAMIA - E. RUFFINI - G. TADDEI - F. FRANCESCHINI - R. GAGLIARDINI
- » 120 L'uso razionale degli antibiotici nella pratica clinica: criteri e prospettive del loro impiego.
G. CARAMIA - E. RUFFINI - F. FRANCESCHINI - N. GALLASSI - G. TADDEI

- Pag.121 Le meningiti batteriche dell'infanzia: epidemiologia, complicanze e aspetti terapeutici attuali. Contributo casistico.
G. CARAMIA - A.L. ROCCHI - G. TADDEI - P. OSIMANI - E. RUFFINI
- » 124 Possibilità di prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica
G. CARAMIA - F. FRANCESCHINI - C. AMAGLIANI - M.A. BARTOLUCCI - G. TADDEI
- » 125 Immunoterapia locale con Immucytal Aerosol nelle infezioni respiratorie ricorrenti dell'infanzia
G. CARAMIA - M.P. CATALANI - G. TADDEI - F. FRANCESCHINI - R. GAGLIARDINI
- » 126 Valutazione delle meningiti batteriche in epoca pediatrica dal 1977 al 1988.
A. BELLUZZI - A. STAZZONI - F. MAZZINI - F. BATTISTINI - S. FIORI - B. POGGIOLI - T. GHINI - A. LAVACCHINI
- » 127 Impiego delle gamma globuline nella terapia della epilessia intractabile dell'infanzia
L. PIATTELLA - N. ZAMPONI - L. PORFIRI - O. PAPA
- » 128 Valutazione della tollerabilità del GM1 Ganglioside nei traumi cranici gravi del bambino
L. PIATTELLA - N. ZAMPONI - L. CENCI - L. PORFIRI - O. PAPA
- » 129 Profilassi intermittente con benzodiazepine nelle convulsioni febbrili
L. PIATTELLA - C. CARDINALI - M.A. TAVONI - O. PAPA
- » 130 Attualità in tema di terapia della cefalea essenziale in età evolutiva
L. PIATTELLA - C. CARDINALI - M.A. TAVONI - O. PAPA - A. PANZINI
- » 131 La Colestiramina nel trattamento della diarrea acuta nell'infanzia
A.M. AMBRUZZI - G. MORRINO - S. LIVADIOTTI - E. VIGNATI - C. MELARANCI - M. ZALA
- » 132 Enterite da *Campylobacter Jejuni*: contributo casistico e considerazioni clinico-terapeutiche
G. CARAMIA - E. RUFFINI - L. COMPAGNONI - A.L. ROCCHI - M.A. BARTOLUCCI
- » 133 Profilassi dell'epatite B nei neonati del nido della Div. Pediatrica - Ospedale «G. Salesi»: frequenza, utilità dello screening di massa, efficacia del vaccino
G. CARAMIA - S. GREGORINI - N. GALASSI - L. COMPAGNONI - M. VERNA

- Pag.135 Proprietà biologiche della Timomodulina e suo impiego in pediatria
M. CLERICI SCHOELLER - P. CAREDDU - G. MILANI - P. CAZZOLA
- » 138 Nostre esperienze nella prevenzione della RDS neonatale
A.F. CASCIANO - G.G. GARZETTI - M. CIGNITTI - C. ROMANINI - G. CARAMIA - M.A. BARTOLUCCI - M.P. CATALANI - P. OSIMANI

3ª Sessione/3rd Session

- » 139 Dati preliminari dell'indagine sulla frequenza delle IVU in epoca neonatale presso la Divisione Pediatria-Neonatologia. Osp. «G. Salesi» Ancona
G. CARAMIA - A. CAUCCI - P. OSIMANI - M.P. CATALANI - M. JORINI
- » 141 Incidenza della infezione delle vie urinarie (I.V.U.) in epoca neonatale
A. BELLUZZI - A. STAZZONI - F. MAZZINI - B. POGGIOLI - S. FIORI - A. LAVACCHINI - T. GHINI - F. BATTISTINI
- » 143 La nostra esperienza sul trattamento del medulloblastoma della infanzia
F. PAURI - M. SCARPELLI - I. PAPO
- » 145 La ridotta incidenza delle malformazioni del SNC trattate chirurgicamente è legata alla diagnosi prenatale precoce?
F. PAURI - H. VALENSISE - G. BRACALENTE - D. GIANNANTONI - M. ZINNAI - P.C. VEGLIÒ - C. CIVITELLA - I. PAPO - C. ROMANINI
- » 147 La fibromialgia giovanile primaria
B. BOLOGNA ZORZI - P. LUCHINI - A. BOCCA - R. D'ELIA
- » 148 Neuropatia periferica con anidrosi: descrizione di un caso.
O. GABRIELLI - V. BONIFAZI - I.M. RÄTSCH - I. CARLONI - L. FELICI
- » 150 Neuropatia motoria e sensitiva (HMSN): Variabilità clinica nell'ambito di una genealogia
L. PIATTELLA - N. ZAMPONI - L. PORFIRI - A. PANZINI
- » 152 Listeria Monocytogenes: due casi di meningite neonatale
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - A. CAUCCI - M.P. CATALANI - P. FRONTINI
- » 153 Polmoniti da pneumocystis carinii in soggetti Aids, figli di madri HIV positive
M. CLERICI SCHOELLER - A. PLEBANI - G. CARAMIA - M.P. CATALANI

- Pag.155 Prevalenza di Streptococchi betaemolitici di gruppo A resistenti all'eritromicina. Studio prospettico di un casistica di quattro anni.
M. BORZANI - C. COGLIATI - C. ARCURI - F. VAROTTO - L. GARLASCHI
- » 157 Sepsis diffusa di *Serratia marcescens* in età neonatale: caso clinico
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - A. CAUCCI - M.P. CATALANI - P. OSIMANI
- » 158 Incidenza della malattia di Kawasaki presso la Divisione Pediatrica dell'Ospedale «G. Salesi» di Ancona: attualità terapeutiche
G. CARAMIA - G. TADDEI - M.G. BETTUZZI - A.L. ROCCHI - P. OSIMANI
- » 159 La sindrome di Pena-Shokeir I: Descrizione di un caso
G. CARAMIA - R. ROSSI - A. CAUCCI - M.P. CATALANI - A.L. ROCCHI
- » 160 Epidermolisi Bollosa: un caso clinico
G. CARAMIA - A. CAUCCI - G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - S. CINTI
- » 161 Trend della stenosi ipertrofica del piloro (S.I.P.) nel comprensorio cesenate dal 1965 al 1988.
F. MAZZINI - B. POGGIOLI - A. BELLUZZI - A. NERI - A. LAVACCHINI - S. FIORI - T. GHINI - F. BATTISTINI
- » 163 Eritroblastopenia transitoria dell'infanzia. Descrizione di un caso.
A. BIASINI - A. BELLUZZI - S. FIORI - F. BATTISTINI - A. LAVACCHINI - A. STAZZONI - B. POGGIOLI - T. GHINI - F. MAZZINI
- » 164 Linfocitosi infettiva acuta o malattia di Carl Smith: descrizione di un caso.
G. CARAMIA - R. ROSSI - G. TADDEI - F. FRANCESCHINI - M.A. BARTOLUCCI
- » 165 Segnalazione di un caso di rachitismo ipofosfatemico con ipercalcemia
A. PISANI - R. TOBALDI - M. STAFFOLANI - M. CECCONI
- » 166 Ipervitaminosi associata A e D con nefrocalcinosi e acidosi tubulare distale
G. CARAMIA - L. COMPAGNONI - N. GALASSI - S. GREGORINI - A. ROSINI
- » 168 Considerazioni su 19 casi di ARG osservati nel decennio 1979-1989 presso la Div. Pediatrica dell'Ospedale «G. Salesi»
G. CARAMIA - A. ROSINI - M.A. BARTOLUCCI - L. COMPAGNONI - E. RUFFINI

- Pag.170 Osteochondrodysplasie letali: aspetti clinici
G. CARAMIA - M.P. CATALANI - V. BOLLI - F. FRANCESCHINI - P. OSIMANI
- » 171 Monosomia XIII da delezione parziale del braccio lungo (Sindrome 13q-)
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - A. CAUCCI - M.P. CATALANI - S. GELSOMINI
- » 173 Descrizione di due casi con cromosoma X ad anello in mosaico
M.V. MIGLIORI - P. BONAZZI - V. MANUNZA - M. MAURIZI - E. BARTOLOTTA - P.L. GIORGI
- » 174 Studio di una traslocazione cromosomica familiare X;Y (p. 22; q. 11) in una bambina con ipostaturalità
M.V. MIGLIORI - P. BONAZZI - V. MANUNZA - G. CARDINALE - E. BARTOLOTTA - P.L. GIORGI
- » 175 Malformazioni congenite: dati epidemiologici raccolti nel periodo 1983-1988 presso la Divisione Pediatrica-Neonatologica dell'Ospedale dei Bambini «G. Salesi» Ancona
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - M. IORINI - P. OSIMANI - M.P. CATALANI

VARIE

- » 177 Reazione flogistica tardiva: scraping congiuntivale e funzionalità respiratoria
N. OGGIANO - G. GARBUGLIA - A. KANTAR - L. MORTATO - L. ORAZI - R. PECORA - G. POLIDORI - S. SOROSH - V. TROVARELLI - P. VINCI - M. STAFFOLANI - P.L. GIORGI
- » 178 Tecniche di fisioterapia respiratoria nel bambino di basso peso
A. OMETTO - E. POLITO - A. TOMASI - A. BARDONE - G. LENTI - A. RUJU - G. RONDINI
- » 179 Valutazioni spirometriche e pletismografiche dopo inalazione di salbutamolo in pazienti fibrosi cistici e asmatici
G. CARAMIA - V. BIZZARRI - L. COMPAGNONI - S. GREGORINI - F. FRANCESCHINI
- » 181 La funzionalità respiratoria in soggetti affetti da scoliosi di lieve entità
G. CARAMIA - L. COMPAGNONI - R. GAGLIARDINI - S. GREGORINI - E. LUNIEW - P. RAVAGLIA
- » 183 Sindromi disventilatorie settoriali e/o polisierositiche con attivazione piastrinica in allergeni alimentari
L. DE LUCA

- Pag.184 Valutazione critica dei quadri di uropatia fetale mediante diagnostica per immagini. Risultati e prospettive.
M.C. PUPILLO - G. PIERONI - V. BOLLI
- » 185 Diagnosi prenatale delle aritmie cardiache: ruolo dell'ecocardiografia fetale.
P.L. COLONNA - M. ZINNAI - M.R. GRIMALDI - M.G. BETTUZZI - G. BRACALENTE - R. VINCENZI - H. VALENSISE - C. ROMANINI
- » 187 Ruolo del pediatra nel corso di preparazione al parto
A. CORNELI - A. MERCURI - P.F. PERRI
- » 188 Assistenza perinatale ed handicap neuropsichici e sensoriali
A. PULLINI - G. BRIGHENTI - G. DELLA PORTA
- » 189 Il trasporto del neonato a rischio. Organizzazione e tecniche di assistenza
E. POLITO - G. CATTANEO - L. BRUSCHI - G. CHIRICO - C. BETTINATI - A. TOMASI
- » 190 Risultati preliminari sullo screening neonatale ecografico della D.C.A.
V. BOLLI - G. PIERONI - M.C. PUPILLO - A.M. PISANI
- » 191 Escrezione dell'acido urico nei bambini normali
M.L. DEL ZOMPO - R. TOBALDI - M. STAFFOLANI - M. CECCONI - P.L. GIORGI
- » 192 Rene piccolo ecografico: il suo inquadramento diagnostico in età pediatrica
G. PIERONI - M.L. DEL ZOMPO
- » 193 La diagnosi precoce delle sordità infantili gravi mediante la registrazione dei potenziali evocati acustici.
G. BROZZI - L. PALMA
- » 196 Valutazione del ritmo cardiaco in pazienti con trasposizione delle grandi arterie sottoposti ad intervento di Mustard
M.G. BETTUZZI - M. MANFRIN - P.L. COLONNA - M. CECCONI - A. PANGRAZI - L. FERRINI - A. SORO
- » 197 Ruolo della dilatazione transluminale nelle cardiopatie congenite. Esperienza dell'Ospedale Cardiologico «Lancisi»
R. PIVA - A. PANGRAZI - A. SORO - L. FERRINI
- » 198 Clinical significance of *Aeromonas* species isolated from adults and children with diarrhea
C. PIERSIMONI - R. GAGLIARDINI - V. MORBIDUCCI - G. CARAMIA - G. DESIO - G. SCALISE
- » 201 Rosolia e Toxoplasmosi: indagine sierologica sulla popolazione afferente all'Ospedale Salesi di Ancona nel periodo dicembre 86 / gennaio 89
F. FERRARI - F. BORDICCHIA - V. MANUNZA - M. BUCCI

- Pag.202 Alcuni aspetti del vissuto di malattia nel bambino ospedalizzato
A. IESTER - A. MARCHESI - F. BAGNASCO - R. BONELLI - L. MONGELLI
- » 205 Sequele di ordine psicologico in soggetti affetti da recidiva di
paralisi periferica del facciale
L. PIATTELLA - C. CARDINALI - L. CENCI - O. PAPA
- A. PANZINI
- » 206 Apprendimento per condizionamento come complemento dia-
gnostico integrativo della valutazione neuromotoria
L. PIATTELLA - L. CENCI - L. PORFIRI - A. PANZINI -
L. TRAINI
- » 207 Disturbi psicosomatici dell'infanzia: un'ipotesi relazionale
L. PIATTELLA - C. CARDINALI - L. CENCI - M.A. TAVONI - O. PAPA
- » 208 Valutazione della personalità mediante tests proiettivi in 20 sog-
getti affetti da cefalea essenziale.
L. PIATTELLA - C. CARDINALI - M.A. TAVONI - O. PAPA
- » 209 Modificazione degli aspetti ansiosi e depressivi in soggetti obe-
si nel corso dell'adolescenza
G. GIOVANELLI - M. RIZZARDI - E. TROMBINI - S. ALATI - R. ALESSANDRONI - G. FALDELLA - M. LANARI - R. ROSSINI - G.P. SALVIOLI
- » 210 Le variazioni del tipo di reazione alla frustrazione nei bambini
ospedalizzati.
A. IESTER - A. MARCHESI - F. BAGNASCO - R. BONELLI - G. LENTI
- » 211 La RMN nella S. di West primitiva
L. PIATTELLA - N. ZAMPONI - M.A. TAVONI - O. PAPA
- A. PANZINI
- » 212 Correlazioni clinico-EEG-TAC nelle emiplegie congenite
L. PIATTELLA - N. ZAMPONI - L. CENCI - L. PORFIRI
- O. PAPA

Finito di stampare
nel mese di aprile 1989
presso la tipografia Emmepiessa
via Isonzo, 200 - Ancona