

ATTI / PROCEEDINGS

Con l'alto patronato del Presidente della Repubblica Italiana

INCONTRI INTERNAZIONALI MULTIDISCIPLINARI SULLO SVILUPPO '91



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

*INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY
MEETINGS ON DEVELOPMENT '91*

BAMBINO: PROGETTO SALUTE PROGRESSI NELLA TERAPIA E NELLA ASSISTENZA PEDIATRICA

CHILDREN: HEALTH PLAN
PROGRESS IN MEDICAL CARE AND WELFARE



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

Ancona (Italy) 31 Maggio - 1 Giugno 1991 - Hotel La Fonte - Portonovo Ancona
a cura di: G.M. CARAMIA

ATTI / PROCEEDINGS

Con l'alto patronato del Presidente della Repubblica Italiana

INCONTRI INTERNAZIONALI MULTIDISCIPLINARI SULLO SVILUPPO '91

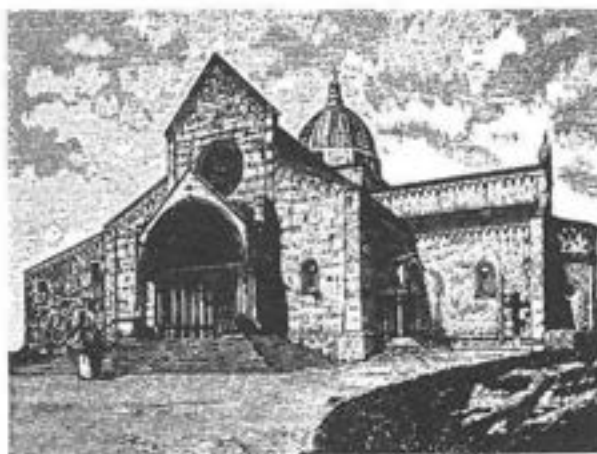


OSPEDALE DEI BAMBINI
-G. SALESI-
DIVISIONE PEDIATRICA
U.S.L. 12 - ANCONA

*INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY
MEETINGS ON DEVELOPMENT '91*

BAMBINO: PROGETTO SALUTE PROGRESSI NELLA TERAPIA E NELLA ASSISTENZA PEDIATRICA

CHILDREN: HEALTH PLAN
PROGRESS IN MEDICAL CARE AND WELFARE



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

Ancona (Italy) 31 Maggio - 1 Giugno 1991 - Hotel La Fonte - Portonovo Ancona

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 della Sanità
Regione Marche
Provincia di Ancona
Città di Ancona
FDA - Food and Drug Administration
Soc. Italiana di Pediatria Prevent. e Sociale-Nipiologia - Sez. Marche
Federazione Italiana Medici Pediatri
Federazione Nazionale e Regionale degli Ordini dei Medici
Farindustria

Sede del Congresso
Hotel La Fonte
Portonovo - Ancona

GRUPPO DI LAVORO
DELLA PEDIATRIA OSPEDALIERA
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA

SEGRETARIO:
M. Calvani

COMITATO MEDICI PER LO SVILUPPO
Health Operators Committee for Development

Presidente Onorario / Honorary President
Albert Bruce Sabin

COMITATO ORGANIZZATORE
Presidente
Giuseppe Caramia

Segreteria
Gianfranco Brunelli
Roberta Freddara
Rolando Gagliardini
Mauro Jorini
Patrizia Osimani
Paola Simone

SEGRETERIA SCIENTIFICA
Giuseppe Caramia
M. Paola Catalani
Anna Nobilini
Ermanno Ruffini
Giovanna Taddei
Massimo Vignini

U.S.L. N. 12 - DIVISIONE PEDIATRICA
Ospedale dei Bambini «G. Salesi»
Via Corridoni, 11 - 60100 Ancona
Tel. (071) 5962351
Fax (071) 5962354 - 5962183

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
Agenzia Viaggi «LATITUDINE ZERO»
Corso Matteotti, 66 - Ancona
Tel. (071) 206005
Fax (071) 206313

PREFAZIONE

Negli ultimi 30-40 anni chi ha vissuto e lavorato quotidianamente nelle strutture Ospedaliere ha assistito alla loro incredibile evoluzione.

Anche agli occhi della gente la loro immagine è cambiata.

Un tempo infatti l'Ospedale era considerato il luogo cui purtroppo doveva far ricorso il meno abbiente o, in casi eccezionali, chi aveva urgenze chirurgiche. Non raramente l'Ospedale era vissuto come un luogo dove si andava a morire e per questo veniva il più possibile evitato ed incuteva terrore.

Negli anni '60, con l'evoluzione della medicina associata a quella tecnologica, assistenziale, economica, e del livello culturale della popolazione, l'Ospedale aveva preso un notevole impulso.

Persino agli occhi della gente era cambiato: era diventato un ambiente amico a cui, al bisogno, far ricorso per guarire.

Questa nuova visione, e la mancanza a quel tempo di adeguati mezzi di comunicazione, aveva spinto la popolazione a richiedere in ogni città, talvolta anche piccola, l'istituzione di una struttura Ospedaliera e Amministratori e Politici avevano capito e soddisfatto questa giusta esigenza.

Non è quindi corretto considerare un errore oggi, a distanza di anni, la costruzione e la diffusione di tanti piccoli Ospedali avvenuta negli anni '60-'70 in molte Regioni italiane: in quegli anni sono state date delle risposte, più o meno adeguate, alle giuste esigenze, ai bisogni di salute della popolazione anche se oggi qualcuno vuol far apparire che sono state tutte spese inutili.

Errore enorme, purtroppo, è stato fatto quando, su spinte campanilistiche e politiche, sono state costruite e potenziate strutture, spesso molto vicine fra loro, sproporzionate rispetto al paese e alla popolazione dell'Interland, quando sono state costruite strutture che difficilmente, per non essere oggi economicamente passive, possono ora essere convertite in lungodegenti e/o residence, ad es. per anziani i quali potrebbero trovare, in una comunità adeguatamente raccolta, un ambiente di vita più sicuro e sereno.

Con il progredire dello sviluppo e delle conoscenze scientifiche, negli anni '80, l'Ospedale ha però di nuovo cambiato volto: ha assunto la connotazione di ambiente tecnologicamente progredito e d'avanguardia, ad un livello tale da risolvere patologie un tempo incurabili.

All'Ospedale si va non più per morire ma per «aggiungere anni alla vita», diversamente giunta al suo termine.

Questa nuova immagine dell'Ospedale si sta diffondendo nella popolazione che, per il continuo miglioramento delle condizioni economiche ed il

diffondersi dei mezzi di trasporto, non richiede più un Ospedale in ogni singolo paese, ma dei Centri e delle strutture altamente qualificate alla pari di quelli dei paesi più evoluti.

Anche i medici spesso preferiscono sedi dove il lavoro, per la concomitante presenza di più specialità, servizi, e tecnologie è più gratificante in quanto dà risultati migliori. Gli stessi assistiti inoltre richiedono e preferiscono le prestazioni più qualificate, per tipo, numero e qualità di tecnologie, dei grossi centri, facilmente raggiungibili con i mezzi oggi a disposizione di tutti, dove la presenza e il concorrere di competenze specialistiche differenziate danno una maggiore garanzia di successo.

Tale scelta rispecchia quanto avviene all'estero, come ben sanno i nostri connazionali che vivono in tali Paesi.

Nell'ottica di un adeguamento degli ospedali italiani all'Europa del '93 e della loro immagine gli «Incontri Internazionali Multidisciplinari sullo Sviluppo '91» e il Gruppo di Lavoro della Pediatria Ospedaliera della Società Italiana di Pediatria intendono dare il loro contributo.

Bisognerà nel rispetto di tutti, del ruolo di ognuno, Amministratori, Assistenti, Ospedali, Università, con la collaborazione di chi da decenni vive l'assistenza ospedaliera, imboccare la strada che nel 1993 ci porterà nell'Europa Unita.

Gli Ospedali, l'Università, i Pediatri e i Medici di Base dovranno non solo favorire e creare un ambiente a misura d'uomo ma anche imparare a convivere, sempre nel reciproco rispetto, adeguandosi ai ruoli svolti in tutta Europa, nell'assistenza e nella didattica pre-post laurea. Certe situazioni anomale infatti squalificheranno tutti, soprattutto quelli che hanno posizioni di preminenza non solo amministrativa ma anche culturale.

G.M. Caramia

LETTURA MAGISTRALE

Presidenti: **M. Calvani - G. Maggioni**

Il Pediatra e il laboratorio

G.R. Burgio

1ª SESSIONE

Presidenti: **A. Guidi - G. Marini**

Coordinatore: **P. Pieragostini**

Attualità su faringite Streptococcica e malattia reumatica

E. Cohen

La terapia dell'artrite reumatoide oggi

F. Corona

La dermatite atopica

L. Valenzano

Discussione

Presidenti: **E. Bartolotta - S. Menè**

Coordinatore: **F. Fracassini**

Una patologia emergente: Le infezioni da Chlamydiae

C. Pietrogrande - M.C. Garlaschi

Indicazioni non convenzionali alla terapia con ormone somatotropo

G. Bona

Discussione

Comunicazioni

Presidenti: **G. Perissi - S. Gelsomini**

2ª SESSIONE

Comunicazioni

Presidenti: **L. Francini - P. Ippoliti**

Tavola Rotonda

Il Day-Hospital: aspetti istituzionali, organizzativi e assistenziali

Presidenti: **E. Guzzanti - L. Piattella**

Coordinatore: **G. Titti**

E. Guzzanti: *Introduzione*

I. Serafin: *Aspetto normativo-istituzionale*

D. Collina: *Aspetto organizzativo: funzionale-gestionale*

F. Mastrilli: *Strutture e personale*

R. Caporali: *Aspetto assistenziale*

Discussione

Presidenti: **A.M. Cieri - M. Lombardi**

Coordinatore: **T. Ricci**

Il Follow-up del neonato a rischio

G. Sabatino

La violenza al bambino

C. Di Battista

Discussione

Tavola Rotonda

Aspetti attuali nell'assistenza pediatrica

Presidenti: **M.A. Alferieva - D. Lomiento**

Coordinatore: **G. Ambrosioni**

La pediatria nell'URSS

B. Reznik

Il Pediatra: quale futuro?

M. Calvani

Il neonato sano in ospedale: Aspetti giuridico-amministrativi e prospettive

M. Assumma

3ª SESSIONE

Presidenti: **B. Brunelli - M. Ramenghi**
Coordinatore: **G. Spennati**

L'ittero del neonato: diagnosi differenziale

F. Rubaltelli

La celiachia: dal lattante all'adulto

F. Balli

Il trapianto di polmone nella Fibrosi Cistica

M. Noirclerc

Discussione

Tavola Rotonda

I vaccini: Progressi e prospettive

Presidenti: **G. Parisi - G. Salvatore**
Coordinatore: **E. Rossi**

E. Rossi: Introduzione

F. Tancredi: Strategie vaccinali

G. Caramia: Vaccino antipertosse

C. Alù: Vaccino antiepatite

R. Biagini: Vaccino triplo (Morbilli - Rosolia - Parotite)

Discussione

Chiusura dei lavori

LETTURA MAGISTRALE

Presidenti: **M. Calvani**
 G. Maggioni

IL PEDIATRA E IL LABORATORIO

G. ROBERTO BURGIO, Pavia

Non sembra eccessivo ammettere che il modo di ricorrere al Laboratorio sia un problema di metodo.

Come e quando ricorrere al Laboratorio?

Si potrebbe rispondere in due modi, validi entrambi:

- a) per la conferma di una diagnosi formulata o, quanto meno, ragionevolmente sospettata;
- b) per ottenere un orientamento diagnostico di fronte a qualche condizione di malattia di interpretazione «difficile» e realmente problematica.

Nell'una e nell'altra evenienza il Laboratorio dovrà però essere considerato dal Pediatra come un interlocutore, tutt'al più come un suggeritore di ipotesi per un ragionamento che deve rimanere di competenza del Pediatra; una competenza cui questi non deve abdicare.

Si guarderà però anche bene il Pediatra dal cadere in equivoco considerando indiscriminatamente «normali» per il bambino, generici valori di riferimento all'adulto che non pochi laboratori forniscono come *ranges* di minimi e massimi fisiologici.

Anzi, questo è uno degli aspetti più significativi nel «dialogo» fra Pediatria e laboratorio; e, comunque, anche l'aspetto che apre riflessioni ontogenetiche sul profilo della «maturazione» del bambino, non misurabile solo su dimensioni anatomico-somatiche, ma anche su parametri funzionali.

E, fin qui, per la diagnosi: ma poi vi è anche grande utilità dei «monitoraggi» per i livelli plasmatici dei farmaci.

Che il laboratorio abbia fornito la possibilità di limitare l'impiego di tecniche invasive per il controllo di qualche patologia ne è un ulteriore rilevante titolo di merito; si pensi anche solo alle tecniche degli anticorpi antiglutine per il controllo della celiachia.

Né è trascurabile il risvolto sociale che gli *screening* di laboratorio hanno consentito nel depistaggio precoce neonatale (o talvolta prenatale) di malattie genetiche (intese nel più ampio senso del termine).

Ragionare in laboratorio o con il laboratorio rimane il miglior approccio per ogni orientamento clinico. Non subire acriticamente le risposte, ma meditarle rimane il miglior metodo per il loro più valido utilizzo.

1^a SESSIONE
1st Session

Presidenti: A. Guidi - G. Marini
Coordinatore: P. Pieragostini

ATTUALITÀ SU FARINGITE STREPTOCOCCICA E MALATTIA REUMATICA

E. COHEN - R. STARTARI - R. CIMAZ

*Clinica Pediatrica I
Università di Milano*

Introduzione

Il termine *attualità* del titolo di questa relazione assume un significato diverso dal suo specifico, poiché verranno esposti elementi nuovi, ma anche dati già noti in tema di faringite streptococcica e malattia reumatica, che rivestono tuttora carattere di *attualità*.

Nel trattare la faringite streptococcica saranno considerate le caratteristiche dello Streptococco gruppo A (SBEA), che lo hanno da sempre definito e quelle più recentemente emerse, che lo rendono almeno in parte diverso.

La diagnosi (clinica e di laboratorio) si avvale di elementi già ritenuti validi, che rimangono tuttavia attuali, con il ricorso anche a nuove metodiche e valutazioni cliniche più critiche che nel passato.

La terapia antibiotica evidenzia l'utilità di farmaci vecchi e nuovi, che tuttavia in determinati casi falliscono lo scopo di eradicare lo Streptococco di gruppo A.

Inoltre devono attualmente essere considerati anche Streptococchi non gruppo A, quali gruppo B, C, F, G.

Per quanto riguarda la malattia reumatica (M.R.), si ribadisce l'importanza della profilassi primaria dopo una precisa diagnosi; riveste carattere di *attualità*, se si considera (dopo il brusco decremento degli anni '60-'80) l'aumentata incidenza di nuovi casi, che presentano caratteristiche cliniche differenti dal passato.

La profilassi secondaria delle recidive si configura, anche per tale motivo, con modalità di attuazione modificata in base alle più recenti osservazioni.

La patogenesi della M.R. è oggetto di sempre maggiori ricerche, soprattutto nell'ambito dei meccanismi immunologici che sono parte preponderante, insieme a caratteristiche genetiche, della suscettibilità ad ammalare di M.R.

Faringite streptococcica

L'*agente eziologico* è lo Streptococco beta emolitico di gruppo A (SBEA) con una definita struttura e con componenti intra ed extracellulari, dotati di tossicità diversa, che agiscono e/o interagiscono su determinati tessuti organici.

La proteina M (o meglio più di 60 tipi dotati di diversa specificità) (1,2) è correlata alla virulenza del ceppo protetto dall'attività opsonizzante del complemento, che non rende possibile la fagocitosi (3).

In anni recenti sono apparsi parecchi sierotipi altamente mucoidi M 18,

M 3, M 1, M 2, M 5, M 6 (2,4,5), dotati di maggior virulenza e maggior carica infettante.

Al contrario altri ceppi avrebbero presentato una virulenza attenuata per perdita fenotipica della proteina M, con scomparsa della capsula e diminuito rilascio di tossine extracellulari, forse per comparsa di più geni codificanti o trasferimento di geni (6).

Questi particolari ceppi potrebbero giustificare il fatto che in alcuni periodi vi sia presenza di un numero significativo di portatori sani e di un numero limitato di pazienti infetti.

Considerando l'insieme di questi elementi variabili in tempi e soggetti diversi, sorge spontanea la domanda sul perché sul tessuto faringeo possano essere presenti Streptococchi senza caratteri di patogenicità (7,8).

Alcune ipotesi possono essere prese in considerazione, ma non ancora ritenute valide in assoluto:

- presenza di anticorpi contro la proteina M, che rende possibile il legame alle cellule epiteliali.
- produzione di batteriocine e effetto di «interferenza batterica» da parte della flora saprofita.
- minor produzione di polisaccaride.
- streptococchi non tipizzabili per la proteina M.

A questo punto si inserisce il problema e la definizione di portatore cronico (8). Secondo Kaplan (9) si tratta di un soggetto con Streptococco a livello del faringe, senza risposta anticorpale, con o senza segni di infezione in atto.

Circa il 10-20% dei soggetti con infezione acuta, possono diventare portatori: si avrebbe una rapida moltiplicazione batterica con risposta anticorpale, seguita da una lenta moltiplicazione, senza risposta anticorpale. In tal caso, essendo la contagiosità molto ridotta, ci si pone il problema del trattamento o meno dei portatori (10,11).

Attualmente si ritiene opportuno il trattamento soltanto dei soggetti a rischio, anche perché risulta sempre meno realizzabile l'eradicamento dello streptococco nei portatori cronici, e non sempre lo streptococco presente in faringe è quello di gruppo A.

La presenza di Streptococchi non gruppo A è stata valutata da Hayden e coll. (12), sia come dato percentuale, sia come responsabile nel bambino di faringiti sporadiche (13).

I gruppi B, C, F, G di Streptococco beta emolitico, sono stati isolati nel 17% dei pazienti affetti da faringite e nel 21% dei controlli, contro una presenza di SBEA nel 39% dei pazienti e 16% di controlli (12).

Il gruppo B è stato riscontrato nell'1-2% e i gruppi C, F, G nel 5-8% di soggetti affetti da faringite.

Altri autori (14) hanno riscontrato Streptococchi non gruppo A nel 21% dei bambini con tonsillite essudativa e solo nell'11% dei controlli senza faringite.

L'età di isolamento di Streptococco gruppo A e non gruppo A è diversa a seconda dell'età (12), come si può osservare nella tabella 1.

La *sintomatologia clinica* presenta elementi soggettivi ed obbiettivi da sempre noti e sempre attuali (Tab. 2), che tuttavia possono essere interpretati in modo critico, se si considera che il medesimo quadro clinico può essere riscontrato anche in presenza di altri agenti eziologici (virus, flora aerobica o anaerobica) (9).

Attualmente l'episodio clinico di faringite streptococcica viene riferito più raramente e/o con caratteristiche così modeste di infezione acuta, da essere sottovalutato; tale elemento deve essere considerato come una carenza nell'anamnesi per un successivo attacco acuto di Malattia Reumatica (15).

La *diagnosi eziologica* sicura ai fini di una adeguata terapia (16), si basa sulla positività della coltura per lo SBEA con la «semplice» esecuzione di un tampone faringeo, che non sempre è «semplice», a seconda della compliance del soggetto e della tecnica di esecuzione: massima attenzione quindi per i falsi negativi.

Si riconosce anche l'utilità dei tests rapidi (che si basano sul riconoscimento diretto degli antigeni batterici) (17,18), che non offrono una sensibilità paragonabile a quella dell'esame colturale. Alcuni A.A. riferiscono una sensibilità del 74,1% (19), Kaplan et al. (18) del 35%, aggiungendo che essa è associata prevalentemente al grado di positività delle colture.

Un trattamento parziale con somministrazione di Penicillina per 18-24 ore, può dar luogo a risultati negativi dell'esame colturale per SBEA (20) e a maggior ragione anche dei tests rapidi.

Il tampone faringeo positivo per Streptococco rimane il dato di laboratorio fondamentale per la diagnosi di infezione streptococcica, seguito (dopo giorni) dall'aumento del titolo antistreptolisinico (TAS) e anche dalla positività dell'anti-DNA-asi B (quest'ultimo nel 95% dei soggetti affetti da Malattia Reumatica) (2).

La *terapia* della faringite ribadisce l'attualità dell'uso, come farmaco di prima scelta, della Penicillina (22,23), sia come Benzatin Penicillina G i.m., sia come Penicillina V per os, segue come 2^a scelta la possibile somministrazione di altri antibiotici elencati in tabella 3, da cui si deduce l'indicazione tassativa di 10 giorni di trattamento (23,24,25).

Il discusso problema sulla utilità di un inizio precoce nella terapia antibiotica (26), è stato chiarito da uno studio di Nelson (27), che ha dimostrato la positiva influenza sulla durata della febbre, faringodinia e decorso clinico. Tuttavia i soggetti trattati precocemente presentano più frequenti reinfezioni; quelli trattati dopo 48-72 ore dall'inizio di malattia si ammalano meno frequentemente (rapporto 1:2 per reinfezioni precoci e 1:8 per quelle tardive) (28).

La condizione di mancato sradicamento dello SBEA, anche con terapia adeguata, solleva alcune domande sul perché ciò succeda: fallimento dell'an-

tibiotico usato o presenza di altri fattori che interagiscono sull'efficacia dell'antibiotico?

Sicuramente la presenza nell'orofaringe di batteri produttori di beta lattamasi (11,29) o di altri germi presenti sulla superficie o all'interno del tessuto tonsillare (9), possono rappresentare un valido ostacolo. Ne risulta un doveroso adeguamento terapeutico con la prescrizione di un antibiotico diverso dalla Penicillina, se si considera una possibile tolleranza alla stessa sviluppata dallo SBEA (10) e anche dall'Eritromicina, se si considera una comparsa di resistenza (25,30,31), segnalata soprattutto in Giappone.

Il problema costituito da batteri produttori di beta lattamasi, può essere talvolta risolto dall'associazione con Benzatin Penicillina G e Rifampicina per via orale, negli ultimi 4 giorni (32,33).

Un breve accenno ad una condizione clinica di notevole interesse pratico, anche se non presenta carattere di gravità: riconoscere ed eventualmente trattare una pregressa infezione streptococcica definita da un aumentato TAS, senza indici di flogosi, con tampone faringeo positivo o negativo.

Frequentemente genitori e medici si pongono la domanda sulla possibile comparsa di reazioni allergiche alla Penicillina, data la prescrizione precipua in presenza di infezione streptococcica.

Le reazioni allergiche alla Penicillina possono essere immediate, quali angioedema, orticaria e shock anafilattico, oppure tardive, quali malattia da siero, nefrite interstiziale acuta o anemia emolitica (34).

Gli anticorpi IgE sono responsabili delle reazioni immediate e la maggioranza di quelle tardive sono causate da anticorpi IgG.

Già in passato Schwatze Vaughan (35), aveva riscontrato anticorpi verso Penicillina in 9 su 27 pazienti trattati con terapia a lungo termine e solo 1 paziente positività del test cutaneo.

Altri AA. (36,37) hanno dimostrato anticorpi IgE e IgG in soggetti trattati con Penicillina; la frequenza di anticorpi IgE (11%) è sembrata simile in trattamenti a breve e lungo termine.

La positività degli anticorpi IgG (67%) è stata elevata anche in considerazione delle possibili conseguenze della persistente risposta anticorpale in trattamenti a lungo termine. Gli anticorpi IgG sembrano scomparire rapidamente dal circolo dopo un breve trattamento (38), ma possono dar luogo a reazioni mediate da immunocomplessi, se il trattamento viene prolungato.

Strannergard e coll. (39) hanno verificato la comparsa di anticorpi IgE e IgG verso Penicillina G e Penicillina V, in bambini in trattamento a lungo termine, come profilassi secondaria in Malattia Reumatica.

Anticorpi IgE ad alto titolo (insieme ad anticorpi IgG) sono stati trovati in 2 soggetti in trattamento a lungo termine con Penicillina G i.m., senza segni di reazioni allergiche: in questi 2 soggetti la profilassi è stata sostituita da terapia orale con Eritromicina od altro antibiotico, conoscendo l'aumentato rischio di reazioni allergiche immediate gravi in tali pazienti (40).

Gli autori non considerano un allarmante rischio allergico il trattamento ogni 3 settimane (41) (perché più sicuro nel prevenire recidive di M.R.) con Penicillina G i.m.: la somministrazione per via orale riduce il rischio di allergia, ma la minor compliance può aumentare i rischi di recidive.

Sembra comunque che una risposta umorale con comparsa di anticorpi IgG sia possibile in un numero discreto di pazienti, mentre quella di anticorpi IgE è più rara (34).

Malattia reumatica (M.R.)

La caduta dell'incidenza della Malattia Reumatica negli anni '60-'80 è ormai un quadro del passato, la ripresa dagli anni '85 è un problema del presente: ambedue gli avvenimenti non hanno trovato a tutt'oggi spiegazioni convincenti in assoluto.

Vi sono comunque ipotesi che giustificano la diminuzione della M.R. (2,42):

- migliorate condizioni di igiene e nutrizione
- impiego più generalizzato di antibiotici (43)
- aumentato standard del servizio sanitario (44)
- declino della faringite streptococcica e/o diminuita virulenza degli Streptococchi reumatogeni (45)
- scomparsa di un eventuale cofattore operante nell'organismo ospite insieme allo streptococco
- possibile effetto protettivo delle vaccinazioni (morbillo e rosolia) (46) e quindi assenza nell'orofaringe di virus favorevoli l'impianto dello Streptococco.

I possibili motivi che avrebbero indotto un ritorno della M.R. vengono qui elencati (2,42,47):

- comparsa o ricomparsa del cofattore sopracitato
- alterata risposta dell'ospite in rapporto al corredo genico (HLA-Dr2 e Dr4)
- isolamento di ceppi inusuali di SBEA
- diminuita frequenza di una faringite clinica che preceda la M.R.
- scarsa sensibilità dei tests rapidi che permettono una diagnosi extraospedaliera
- diminuita sorveglianza da parte del medico e dei familiari
- diminuita sensibilità agli antibiotici.

Tra gli altri numerosi clinici e ricercatori, Markowitz e Kaplan (2) si interrogano sul perché e sul significato della ripresa di una malattia che alla fine degli anni '80 era considerata quasi scomparsa.

Le nuove caratteristiche demografiche indicano che la maggioranza dei pazienti vivono in comunità rurali o suburbane e appartengono a classe socio-economica di medio-alto livello (48).

Le manifestazioni cliniche sono presenti in modo diverso dal recente passato: in una zona definita degli Stati Uniti (Utah) (47), ma anche altrove

(49,50), la cardite è stata riscontrata nel 72% di pazienti ed aumenta al 90% se si ricorre all'esame con ECO-Doppler (47).

La corea si è verificata nel 30% dei pazienti, dato decisamente strano in quanto per molti anni sembrava quasi scomparsa in concomitanza col declino della M.R.

I noduli sottocutanei sono stati osservati nell'8% di soggetti e l'eritema marginato solo in uno sporadico e scarso numero di ammalati.

La diagnosi continua ad avvalersi nei vecchi criteri di Jones (rivisti nel 1965) (51), che rimangono tuttora attuali; il titolo antistreptolisinico (TAS) e l'anti-DNA-asi B, essendo positivi nel 95% dei soggetti con M.R., sono sicuramente validi, come già detto, anche nell'esposizione della faringite streptococcica.

La profilassi secondaria si basa sull'uso della Benzatin Penicillina G i.m., come nel passato più o meno recente.

Lo schema di trattamento è stato modificato con una somministrazione ogni 21 giorni e non più ogni 28 giorni (52), poiché studi controllati ne hanno dimostrato la maggior efficacia nel prevenire le recidive (53,54).

I livelli sierici di Penicillina scendono al di sotto di 0,02 ug/ml tra la 3^a e la 4^a settimana dopo la somministrazione intramuscolo (53,54,55).

Pur seguendo le indicazioni dell'A.H.A., nell'esecuzione della profilassi, sia primaria che secondaria, si verificano ugualmente recidive in alcuni soggetti e questo fatto non è ancora imputabile a cause ben precise, ma solo ad ipotesi quali una possibile mancata compliance ad una prescrizione terapeutica inadeguata (2).

Si pone in modo sempre più attuale la necessità di ricorrere a nuove metodiche di prevenzione quali un vaccino streptococcico.

Il maggior ostacolo è rappresentato dalla molteplicità sierotipica e dal rischio di reazioni allergiche.

La proteina M è l'antigene che stimola l'immunità tipo specifica, producendo anticorpi opsonizzanti, ma anche altri anticorpi che cross reagiscono con il tessuto cardiaco (56).

Alcuni ricercatori (57,58) hanno purificato e chimicamente caratterizzato la proteina M, quindi hanno separato dei frammenti peptidici (epitopi), che stimolano la produzione di anticorpi tipo specifici non cross-reagenti.

Il grande numero di sierotipi dello Streptococco gruppo A costituisce un ostacolo nell'identificare ceppi o sierotipi sicuramente reumatogeni (come si è verificato nella recente ripresa di M.R. e come già precedentemente esposto). Se tali ceppi potranno essere usati per estrarre o sintetizzare epitopi validamente immunogeni, allora sarà possibile preparare un vaccino antireumatico efficace, non tossico, sicuro.

Contrariamente al solito, vengono presi in considerazione al termine e non all'inizio della relazione, i meccanismi noti o postulati, che intervengono nella patogenesi della M.R., che resta tuttora un enigma.

È ovvio che i fattori siano molteplici e che non sia sufficiente addebitare un ruolo patogenetico esclusivamente all'azione tossica diretta della Streptolisina 0 o di qualsiasi altra tossina streptococcica.

Comunque la risposta immunologica dell'ospite verso lo SBEA presenta caratteristiche anormali, e l'ipotesi più diffusa si basa sul concetto di autoimmunità, sostenuta dalla possibilità che numerosi antigeni streptococcici cross-reagiscano con tessuti umani.

Alcuni AA. (59) hanno dimostrato in soggetti affetti da M.R. anticorpi anti-cuore reagenti con proteina M 5 e miosina, anticorpi responsabili del danno cardiaco in correlazione col titolo anticorpale e con lo stadio di malattia.

Anticorpi anti-cuore di classe IgG e IgM sono stati ricercati in pazienti affetti da M.R. senza cardite e con cardite in fase acuta e in fase di remissione: in tutti è stato dimostrato un significativo aumento di anticorpi IgG, mentre un aumentato valore di anticorpi IgM è stato osservato in soggetti con M.R. acuta senza cardite e in M.R. con cardite in fase di remissione (60).

In soggetti con M.R. senza cardite e con cardite sono stati dimostrati, con l'uso di anticorpi monoclonali, cellule mononucleate circolanti dotate di antigene di superficie nettamente distinte dal resto della popolazione: la proporzione di cellule leganti gli anticorpi di questi soggetti è risultata altamente significativa. Un livello di 13% distingue soggetti reumatici da soggetti non reumatici; il valore predittivo di tale livello nell'identificazione di soggetti a basso rischio di M.R. senza cardite e con cardite è del 98,3% (61,62), entro i 20 anni.

Questi dati contribuiscono ad avvalorare il concetto che la suscettibilità ad ammalare di M.R. è geneticamente determinata, ma influenzata da altri fattori quali l'età correlata a frequenti infezioni streptococciche, l'età correlata all'espressione dell'antigene, l'età correlata alle cellule antigene-portanti che non si riscontrano in circolo ma in organi linfoidi (63).

Recentemente Khanna e coll. hanno prodotto una serie di anticorpi monoclonali diretti contro linfociti B ottenuti da pazienti affetti da M.R. uno dei quali definito D8/17, che identifica un antigene B linfocitario presente nel 100% dei soggetti affetti da M.R. presi in esame. Questo specifico marker è indicativo quindi quale uno dei fattori genetici associati alla suscettibilità per M.R. (64).

Altri AA. (65) hanno studiato le sottopopolazioni linfocitarie CD4 e CD8, riscontrando un significativo aumento di CD4 e normale valore di CD8 durante la fase acuta di M.R.; nella fase di remissione il valore di CD4 ritorna normale mentre quello di CD8 aumenta.

La funzione cellulare soppressiva spontanea è risultata normale, ma quella indotta da CON-A è diminuita sia nella fase acuta che nella fase di remissione; la produzione di IL-2 è significativamente diminuita nella fase acuta di M.R. e diminuisce ulteriormente nella fase di remissione (66).

Questi dati sono stati osservati anche da Etzioni e coll. (67), ma non aven-

do una chiara spiegazione necessitano di ulteriori studi. Le variazioni osservate tra fase acuta e fase di remissione non sono correlate al trattamento terapeutico.

Uno studio immunogenetico sulla risposta dei linfociti all'antigene polisaccaride della parete dello streptococco ha evidenziato una elevata risposta in tutti i soggetti esaminati affetti da M.R. Il gene responsabile di questa elevata risposta all'antigene polisaccaride è recessivo e strettamente legato agli antigeni HLA (68).

Dopo l'esposizione di questi flash sulla patogenesi della M.R., è forse giusto ricordare l'insieme degli elementi che caratterizzano l'attuale patomorfosi della M.R. e che ne rendono talvolta complessa la diagnosi.

In conclusione, da questa relazione si desume che non si possono trarre conclusioni definitive: diversi sono i problemi che rimangono ancora aperti e necessitano di ulteriori indagini.

Tab. 1 - Isolamento streptococchi in bambini sani e ammalati secondo l'età

Tab. 2 - Faringite streptococcica

SINTOMI:	— Faringodinia
	— Otaglia
	— Cefalea
	— Dolori addominali
	— Nausea e vomito
	— Febbre (38,5-39)
REPERTI OBIETTIVI:	— Essudato tonsillare
	— Eritema interessante il faringe posteriore e il palato molle
	— Petecchie sul palato
	— Linfadenomegalia sottomandibolare
DATI DI LABORATORIO:	— Tampone faringeo positivo per streptococco beta-emolitico gruppo A (>20 colonie UFC/ps)
	— VES aumentata
	— TAS aumentato anche dopo 7-10 giorni

Tab. 3 - Terapia faringite streptococcica (= profilassi primaria della M.R.)

BENZATIN PENICILLINA G	600.000 U < 6a. 1.200.000 U > 6a.	i.m.	1 giorno
PENICILLINA V	250 mg × 3/die	os	10 giorni
ERITROMICINA ESTOLATO	20-40 mg/Kg/die in 3 dosi	os	10 giorni
ERITROMICINA	40-50 mg/Kg/die	os	10 giorni
ETILSUCCINATO	in 3 dosi		
CEFALOSPORINE	30-100 mg/Kg/die	os i.m.	10 giorni
AMOXICILLINA + AC. CLAVULANICO	50 mg/Kg/die in 2 dosi	os	10 giorni
CLINDAMICINA	20 mg/Kg/die	os	10 giorni

BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan E.L., Johnson D.R., Cleary P.P.: Group A streptococcal serotypes isolated from patients and sibling contacts during the resurgence of rheumatic fever in the United States in the mid 1980s. *J. Infect. Dis.* 159, 101, 1989.
2. Markowitz M., Kaplan E.L.: Reappearance of rheumatic fever. *Adv. Pediatr.* 36, 39, 1989.
3. Dobson S.R.M.: Group A streptococci revisited. *Arch. Dis Childhood* 64, 977, 1989.
4. Smith TD, Wilkinson V, Kaplan E.L.: Group A streptococcus-associated upper respiratory tract infection in a day-care center. *Pediatrics* 83, 380, 1989.
5. Westlake A.M., Graham T.P., Edwards A.M.: An outbreak of acute rheumatic fever in Tennessee. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 9, 97, 1990.
6. Ferretti J.J., Curtiss R.: Streptococcal genetics. III Pathogenic streptococci Group A surface components. American Society of Microbiology, Washington 1987, 93.
7. Sanders C.C., Nelson G.E., Sanders W.E. Jr.: Bacterial interference IV epidemiological determinants of the antagonistic activity of the normal throat flora against group A streptococci. *Infect. Immun.* 16, 599, 1977.
8. Gerber M.A., Randolph M.F., Mayo D.R.: The group A streptococcal carrier state. *Am. J. Dis. Child.* 142, 562, 1988.
9. Kaplan E.L.: Group A streptococcal carriers and contacts: (when) is retreatment necessary? In Shulman S. ed. Management of pharyngitis in an era of declining rheumatic fever. Ross Conference on Pediatric Research, Columbus, Ohio, 1984: 92.
10. Kim K.S., Kaplan E.L.: Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis. *J. Pediatr.* 107, 681, 1985.
11. Brook I., Yocum P., Calhoun L.: Beta-lactamase producing bacteroides species recovered from children: possible clue to failure of penicillin treatment. *Lancet*, i, 332, 1981.
12. Hayden G.F., M. Murphy T.F., Hendley J.O.: Non-group A streptococci in the pharynx. *AJDC* 143, 794, 1989.
13. Cimolai N., Elford R.W., Bryan L., Anand C., Berger P.: Do the beta-hemolytic non-group A streptococci cause pharyngitis? *Rev. Infect. Dis.* 10, 587, 1988.
14. Putto A.: Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics* 80, 6, 1987.
15. Markowitz M.: Evaluation and critique of changes in the Jones Criteria for the diagnosis of Rheumatic Fever. *NZ Med. J.* 101, 392, 1988.
16. McCracken J.H. Jr.: Diagnosis and management of children with streptococcal pharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 5, 754, 1986.
17. Beach P.S., Balfour L.C., Lucia H.L.: Group A streptococcal rapid test. *Clinical Pediatrics* 28, 6, 1989.
18. Kaplan E.L.: The rapid identification of group A beta-hemolytic streptococci in the upper respiratory tract: Current status. *Pediatr. Clin. North. Am.* 35, 535, 1988.
19. Macknin M., Hall G., Rutherford I. et al.: Three simultaneously obtained throat cultures for beta-hemolytic group A streptococcus. *Pediatr. Inf. Dis. J.* 6, 575, 1987.
20. Gerber M.A., Randolph M.F., De Meo K.K., et al.: Streptococcal antigen in the pharynx after initiation of antibiotic therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 6, 489, 1987.
21. McCracken J.H.: Diagnosis and management of children with streptococcal pharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 5, 574, 1986.
22. Massel B.F., Chute C.G., Walker A.M., Kurland G.S.: Penicillin and the marked morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. *N. Engl. J. Med.* 318, 280, 1988.
23. Pichichero M.E., Disney F.A., Talpey W.B., et al.: Adverse and beneficial effect of immediate treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 6, 635, 1987.
24. Derrick C.W., Reilly K.M., Stallworth J.R.: Erythromycin in the treatment of streptococcal infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 5, 172, 1986.

25. Stillermann M.: Comparison of oral cephalosporins with penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 5, 649, 1986.
26. Nayef T., El Dayer, Saad S., Hijazi, Nayel M., Rawashdeh, et al.: Trattamento con penicillina V della faringotonsillite da Streptococco beta-emolitico di gruppo A. *Pediatr. Infect. Dis. J.* ed it. 1, 52, 1991.
27. Nelson J.D.: The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 3, 10, 1984.
28. Dajani A.S., Bisno A.L., Chung K.J., Durack D.T., Gerber M., Kaplan E.L.: Prevention of rheumatic fever: A statement for health professional by the Committee for Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki disease of the Council of Cardiovascular Disease in the young. The American Heart Association. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 8, 263, 1989.
29. Brook I.: Role of beta-lactamase producing bacteria in the failure of penicillin to eradicate group A streptococci. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 4, 491, 85.
30. Denny F.W.: Current problems in managing streptococcal pharyngitis. *J. Pediatr.* 111, 797, 1987.
31. Borzani M., Varotto F., Garlaschi L., Conio F., Dell'Olio M., Careddu P.: Clinical and microbiological evaluation of miokamicin activity against beta-hemolytic group A streptococci in pediatric patients. Three years prevalence of erythromycin-resistant group A streptococci. *J. Chemotherapy* 1,1, 1989.
32. Chaudary S., Blinsky S.A., Hennessy J.L., et al.: Penicillin V and rifampin for the treatment of group A streptococcal pharyngitis: a randomized trial of 10 days penicillin vs 10 days penicillin with rifampin the final 4 days of therapy. *J. Pediatr.* 106, 481, 1985.
33. Tanz P.R., Shulman S.T., Bartel M.J.: Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. *J. Pediatr.* 106, 876, 1985.
34. Ahlstedt S., Maesen T., Monson T. et al.: Antibody responses in man after single or repeated treatment with intramuscular ampicillin. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 66, 382, 1985.
35. Schwartz M.H., Vaughan J.H.V.: Immunological responsiveness of man to penicillin. *JAMA* 186, 1151, 1963.
36. Ahlstedt S.: Penicillin allergy-Can the incidence be reduced? *Allergy* 39, 151, 1984.
37. Adkinson N.F. Jr.: Quantitative studies of the IgE and IgG immune response to penicillin administration in man. *Ann. Allergy* 39, 73, 1977.
38. De Haan P., Kalsbeek G.L.: Induction of benzylpenicilloyl specific antibodies, including IgE, by long term administration of benzylpenicillin. *Clin. Allergy* 13, 563, 1983.
39. Strannegard I.L., Majeed H.A., Ahlstedt S.: Antibodies to penicillin in children receiving long-term secondary prophylaxis for rheumatic fever. *Allergy* 42, 502, 1987.
40. Solley G.O., Gleich G.J., Van Dellen E.G.: Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin test reagents. *J. Allergy Clin. Immunol.*: 69, 238, 1982.
41. Nordin J.D.: Recurrence of rheumatic fever during prophylaxis with monthly Benzathine penicillin G. *Pediatrics* 73, 530, 1984.
42. Kaplan E.L., Markowitz M.: The fall and the rise of rheumatic fever in the United States: a commentary. *Intern. J. Cardiol.* 21, 3, 1988.
43. Bisno A.L.: The rise and the fall of rheumatic fever. *JAMA* 254, 538, 1985.
44. Markowitz M.: The decline of rheumatic fever. Role of medical intervention. *J. Pediatr.* 106, 545, 1985.
45. Gordis L.: Effectiveness of comprehensive-care programs in preventing rheumatic fever. *N. Engl. J. Med.* 289, 331, 1973.
46. Markowitz M.: Rheumatic fever in the Eighties. *Pediatr. Clin. North Am.* 33, 1141, 1986.
47. Veasy L.G., Wiedmeie S.E., Orsmond G.S., Tuttenberg H.D., Boucek M.M., et al.: Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N. Engl. J. Med.* 316, 421, 1987.

48. Dajani A.S.: Commentary: rheumatic fever prevention revisited. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 8, 266, 1989.
49. Bisno A.L., Shulman S.T., Dajani A.S.: Rise and fall (and rise?) of rheumatic fever. *JAMA* 259, 728, 1988.
50. Griffiths S.P., Gersony W.M.: Acute rheumatic fever in New York City (1969 to 1988): A comparative study of two decades. *J. Pediatr.* 116, 882, 1990.
51. Ad hoc Committee to revise the Jones Criteria (modified), Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease, American Heart Association. Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 69, 204A, 1984.
52. Lue H.C., Wu M., Hsieh K., et al.: Rheumatic fever recurrences: controlled study of 3 week vs 4 week benzathine penicillin prevention programs. *J. Pediatr.* 108, 299, 1986.
53. Ayoub E.M.: Prophylaxis in patients with rheumatic fever: every three of four weeks? *J. pediatr.* 115, 89, 1989.
54. Kaplan E.L., Berrios Ximena, Speth J., Siefferman T., et al.: Pharmacokinetics of benzathine penicillin G: serum levels during the 28 days after intramuscular injection of 1.200.000 J. *Pediatr.* 115, 146, 1989.
55. Ginsburg C.M., McCracken G.H., Ziveighaft T.C.: Serum penicillin concentration after intramuscular injections of benzathine penicillin G in children. *Pediatrics* 69, 452, 1982.
56. Dale J., Beachey E.: Multiple heart cross-negative epitopes of streptococcal M proteins. *J. Exp. Med.* 161, 113, 1985.
57. Beachey E.H., Seyer J.M.: Protective and non-protective epitopes of chemically synthesized peptides of the NH₂-terminal region of type 6 streptococcal M protein. *J. Immunol.* 136, 2287, 1986.
58. Dale BD, Beachey E.H.: Localization of protective epitopes of the amino terminus of type 5 streptococcal M protein. *J. Exp. Med.* 163, 1192, 1986.
59. Cunningham M.W., McCormack J.M., Talaber L.R., et al.: Human monoclonal antibodies reactive with antigens of the group A, streptococcus and human heart. *J. Immunol.* 141, 2760, 1988.
60. Shastry P., Naik S., Joshi M., Kinare S.: Persistence of heart reactive antibodies (HRA) in acute rheumatic fever (ARF) and rheumatic heart disease (RHD) patients. *J. Clin. Lab. Immunol.* 27, 87, 1988.
61. Regelman W.E., Talbot R., Cairns L. et al.: Distribution of cells bearing «rheumatic» antigens in peripheral blood of patients with rheumatic fever/rheumatic heart disease. *J. Rheumatol.* 16, 931, 1989.
62. Zabriskie J.B., Lavenchy D., Fu S.M., et al.: The use of monoclonal antibodies to detect the presence of two B cell alloantigens in rheumatic fever patients. *Arthritis Rheum.* 28, 1047, 1985.
63. Gray E.D., Regelman W.E., Abidin Z.H., et al.: Compartmentalization of cells bearing «rheumatic» cell surface antigens in peripheral blood and tonsils in rheumatic heart disease. *J. Infect. Dis.* 155, 247, 1987.
64. Khanna A.K., Buskirk D.R., Williams R.C. Jr., et al.: Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J. Clin. Invest.* 83, 1710, 1989.
65. Bhatia R., Narula J., Reddy K.S., et al.: Lymphocyte subsets in acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin. Cardiol.* 12, 34, 1989.
66. Alarcon-Riquelme M.E., Alarcon-Segovia D., Loreda-Abdala A., Alcocer-Varela J.: T-lymphocyte subsets, suppressor and contrasuppressor cell functions, and production of interleukin-2 in the peripheral blood of rheumatic fever patients and their apparently healthy siblings. *Clin. Immunol. Immunopath.* 55, 120, 1990.
67. Etzioni A., Benderly A., Levy J., et al.: Transient immunoregulatory perturbation during the acute phase of rheumatic fever. *J. Lab. Immunol.* 20, 7, 1986.
68. Hafez M., Abdalla A. El-Shennawy, et al.: Immunogenetic study of the response to streptococcal carbohydrate antigen of the cell wall in rheumatic fever. *Ann. Rheum. Dis.* 49, 708, 1990.

LA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE OGGI

F. CORONA - R. CIMAZ - M. BARDARE

Centro di Reumatologia infantile

I Clinica Pediatrica

Università di Milano

La prognosi dell'artrite reumatoide infantile (ARI) dipende da diversi fattori (1) tra i quali il pattern di malattia (sistemica, poli o pauciarticolare), l'età del paziente, la compliance personale e familiare, la precocità di diagnosi, l'esperienza reumatologica del primo medico che prende in cura il bambino e il trattamento corretto.

Poiché il decorso della malattia, malgrado i progressi fatti nella conoscenza dei fattori prognostici, rimane sostanzialmente diverso da caso a caso e imprevedibile, la terapia non può che essere individualizzata e deve essere costantemente ridiscussa.

Gli scopi che il trattamento si propone sono comuni alle diverse varianti e si possono così riassumere:

- 1) controllare la risposta infiammatoria sistemica e d'organo (e quindi il dolore);
- 2) mantenere una buona funzionalità articolare;
- 3) assicurare un adeguato sviluppo psicofisico ed una normale vita di relazione;
- 4) cercare di influire sul decorso prevedendone le eventuali complicanze.

Per ottenere questi fini il trattamento non può essere solo farmacologico ma si dovrà avvalere anche di presidi fisioterapici, di interventi ortopedici, di supporti ortesici e infine, ma non di minore importanza, di supporti psicologici al paziente e ai familiari.

Il trattamento farmacologico comprende farmaci il cui impiego sequenziale è riassunto nella cosiddetta piramide (2) (fig. 1) che vede alla base i farmaci antiinfiammatori.

Sebbene tale sequenzialità terapeutica non sia stata da tutti gli autori accettata, per chiarezza espositiva e per adesione personale ci atterremo a tale schema terapeutico nella esposizione dei vari farmaci.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS rappresentano la categoria di farmaci più venduti e quindi più usati. La ricerca ci ha fornito, negli ultimi anni, sempre nuove molecole e si calcola che attualmente siano più di 150 i preparati, assommando quelli già in commercio a quelli in corso di sperimentazione.

La loro spiccata azione antiinfiammatoria, antipiretica e analgesica si esplica grazie al loro meccanismo d'azione (3). I FANS infatti inibiscono l'enzima cicloossigenasi che catalizza la reazione metabolica che porta dall'acido

arachidonico alla formazione degli endoperossidi ciclici (trombossano e prostaglandine, dotate di azione infiammatoria e dolorifica). Il loro meccanismo d'azione, riassunto nella tabella 1, prevalentemente sintomatico, non è però l'unico. Infatti è stata proposta (4) una possibile azione immunomodulante dei FANS, specialmente nella terapia a lungo termine.

I FANS appartengono a diverse categorie: salicilati, derivati dell'acido propionico, acidi indolacetici, acidi fenilacetici, oxicam, nabumetone (tabella 2 e 3).

L'acido acetilsalicilico e i salicilati in genere sono considerati ancora il farmaco di scelta, o con termine anglosassone, il «golden standard» della terapia antiinfiammatoria dell'ARI, per lo meno della variante sistemica, come è dimostrato da numerosi studi (5-6).

Tuttavia la relativamente frequente incidenza di effetti collaterali, soprattutto a carico del sistema gastroenterico e del fegato, e la associazione con la sindrome di Reye ne hanno limitato l'uso, anche in rapporto alla difficoltà nel monitorizzare il trattamento (5-7-8). Esiste infatti una variabilità inter e intraindividuale (anche da noi dimostrata) (9), per cui le stesse dosi in individui diversi o anche nello stesso individuo in tempi diversi danno luogo a livelli plasmatici diversi: ne deriva la necessità di dosare con una certa frequenza la salicilemia, che deve essere mantenuta intorno ai 25 mg/dl; la sensibilità del farmaco è però diversa per singolo paziente, per cui salicilemie anche più basse si accompagnano a effetti collaterali e salicilemie più alte vengono ben tollerate.

Le somministrazioni vengono attuate con frequenza di 3 al giorno (non è necessaria la dose notturna perché il vantaggio che ne può derivare non è controilanciato dal fastidio della sveglia notturna) a dosaggio di 70-100 mg/Kg/die.

L'acido acetilsalicilico è stato confrontato in alcuni studi abbastanza rigorosi (10-11) con naprossene, diclofenac e tolmetin sodio ed è emerso che non esistono sostanziali differenze nell'efficacia, mentre gli effetti collaterali sono maggiori per l'acido acetilsalicilico.

Tra i derivati dell'acido propionico il naprossene è uno dei FANS ad effetto più antalgico e quindi va preferito nei casi a forte componente dolorifica (3-10). Per la sua lunga emivita plasmatica si possono utilizzare due sole somministrazioni, ogni 12 ore, al dosaggio di 10-15 mg/Kg/die. Nella nostra e altrui esperienza (5) anche dosi di 20 mg/Kg/die sono di solito ben tollerate.

Il flurbiprofene ha invece una azione prevalentemente antiinfiammatoria. La relativa breve emivita impone 3 somministrazioni giornaliere al dosaggio di 5 mg/Kg/die. È un farmaco ben tollerato e solo per dosaggi più elevati vengono riferiti disturbi intestinali (3).

Tra gli acidi indolacetici ricordiamo l'indometacina che è, dopo gli steroidi, l'antiinfiammatorio forse più potente ma peggio tollerato (3-5-12). Può infatti dar luogo a cefalea, vertigini, addominalgia e diarrea talora ematica,

nonché a eruzioni cutanee; epatopatie anche gravi si possono verificare per dosaggi più elevati di quelli normalmente consigliati, che variano tra i 2,5 e i 3 mg/Kg/die in 3 somministrazioni. Se la somministrazione serale viene fatta per via rettale, si ha un miglior controllo della rigidità mattutina, legato a un più graduale rilascio della sostanza. L'indometacina è inoltre, assieme all'acido acetilsalicilico, l'antiinfiammatorio che ha dimostrato attività anche sulla febbre.

Il tolmetin sodium è stato il primo tra i nuovi FANS approvato dalla Food and Drug Administration per l'uso nell'ARI (5-10-11-13). Si è dimostrato sovrapponibile all'acido acetilsalicilico per quanto riguarda la diminuzione della rigidità mattutina ed il numero totale delle articolazioni tumefatte e dolenti. Migliore invece rispetto all'acido acetilsalicilico è la tolleranza gastrica. Il dosaggio consigliato è di 15-30 mg/Kg/die in 3 dosi. Dosaggi anche più elevati (50 mg/Kg/die) sono stati impiegati in alcuni bambini con ARI a variante sistemica senza particolari effetti collaterali.

Tra gli *acidi fenilacetici* il diclofenac è dotato di discreta tolleranza gastrointestinale; il dosaggio consigliato è di 2-3 mg/Kg/die in 2 somministrazioni (3-12-14).

I *derivati dell'oxicam* e il *nabumetone* sono infine i FANS più recenti ed appaiono promettenti sia per i ridotti effetti collaterali che per la possibilità della somministrazione unica, in relazione alla lunga emivita (3-15-16). Non vi è però alcuno studio disponibile in campo pediatrico, ed è quindi prematuro discuterne l'impiego.

I numerosi preparati di FANS fanno sì che la scelta di uno rispetto ad altri non sia sempre facile. Infatti è difficile stabilire un trattamento standard mentre invece è necessario individualizzare lo schema terapeutico.

Fatte queste premesse vi sono però alcune regole valide in ogni caso:

- prescrivere solo FANS di cui si conosca a fondo l'efficacia, il meccanismo d'azione e gli effetti collaterali;
- individualizzare la dose e riportare la frequenza delle somministrazioni alla emivita del farmaco;
- evitare le associazioni tra FANS e considerare le possibili associazioni con altri farmaci;
- somministrare sempre i FANS a stomaco pieno;
- analizzare la comparsa di nuovi sintomi che potrebbero rappresentare possibili effetti collaterali;
- non interrompere il trattamento in assenza di risposta clinica prima di 8 settimane.

Mentre le possibili interazioni con altri farmaci sono interazioni ben note (17) e pertanto non solo prevedibili ma anche passibili di correzione, la comparsa di effetti collaterali è spesso individuale. Tra i più importanti effetti collaterali, secondari alla inibizione delle prostaglandine, ricordiamo la gastropatia e la nefropatia (18).

La gastropatia, grave sia per la sua potenziale pericolosità (l'ulcera può anche portare a morte per imponente emorragia gastrica) sia perché condiziona l'assunzione del farmaco, può essere prevenuta qualora si usino o il magnesio alluminio idrossido, o il sucralfato (di cui però non abbiamo esperienza personale) o le prostaglandine sintetiche come il misoprostol che invece, anche se in una casistica ancora limitata, si sono dimostrati efficaci (19).

A malattia ulcerosa conclamata il trattamento invece non è diverso da quello standard e prevede perciò l'impiego di antagonisti dei recettori H₂ come cimetidina e ranitidina.

Anche la tossicità renale dei FANS non è da sottovalutare (20): la inibizione della sintesi delle prostaglandine renali può portare a diminuzione del flusso plasmatico e della filtrazione renale con conseguente ritenzione idrosalina ed ischemia locale. È anche descritta una azione tossica diretta. Questi effetti collaterali si osservano specialmente nei bambini con preesistenti alterazioni renali o ipertensione arteriosa, ma possono verificarsi anche in soggetti con reni integri e questo impone una attenta valutazione, in corso di trattamento, sia della creatinina che dell'esame delle urine.

In conclusione quindi i FANS rappresentano il primo presidio terapeutico dell'ARI. Il loro impiego assicura una migliore qualità di vita perché diminuisce il dolore, rende più accettabile la fisioterapia ed è sinergico con il trattamento di base. Non bisogna però dimenticare i possibili e anche gravi effetti collaterali cui l'industria farmaceutica sta tentando di ovviare con la ricerca di FANS ad azione selettiva sulle prostaglandine flogogene e risparmio delle altre. In attesa di questi progressi, che per ora sono solo agli esordi, dobbiamo essere rigorosi nella scelta del farmaco, delle vie di somministrazione sulla base della farmacocinetica e nel monitoraggio dei primi segni di effetti tossici.

Farmaci di fondo

Il secondo gradino della piramide farmacologica è rappresentato dai cosiddetti slow-acting anti-rheumatic drugs (SAARDs) o disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Tali farmaci, che comprendono gli antimalarici di sintesi (cloroquina e idrossicloroquina), i sali d'oro (per via parenterale o per os), i sulfidrilanti (in particolare la penicillamina), la sulfasalazina e alcuni farmaci citotossici e antimetaboliti (azatioprina, clorambucil, ciclofosfamide e methotrexate) hanno la caratteristica di determinare un miglioramento che si realizza però dopo alcuni mesi.

Mentre nell'artrite reumatoide dell'adulto la loro efficacia è stata documentata (21), la valutazione della stessa nell'artrite cronica giovanile incontra seri ostacoli per tre motivi principali: l'eterogeneità delle forme, le difficoltà di diagnosi e la spontanea tendenza alla remissione in una buona proporzione di casi anche se molto diversa per le diverse forme.

Inoltre molte oligoartriti e poliartriti infantili classificabili come artrite

cronica giovanile secondo i criteri dell'American Rheumatism Association o dell'EULAR sono molto verosimilmente forme infettive o postinfettive (la recente identificazione dell'artrite di Lyme ne è stato un tipico esempio) (22); pertanto, in mancanza di facili tecniche di laboratorio per escludere l'eziologia infettiva (in particolare virale) di molte artriti, una diagnosi precoce di certezza diventa quasi impossibile.

L'esperienza dei grossi centri di reumatologia infantile (23) è che almeno un terzo dei casi di artrite della durata superiore a tre mesi si risolve nel giro di due anni anche senza trattamento con farmaci ad azione lenta.

È evidente che se in questi casi fosse stato intrapreso un trattamento «di fondo» si sarebbe potuto attribuire la guarigione alla terapia instaurata.

Per dimostrare l'efficacia di qualsiasi farmaco «di fondo» nell'artrite reumatoide giovanile diventa quindi indispensabile eseguire una sperimentazione utilizzando una casistica molto omogenea con un gruppo di controllo trattato con placebo.

Fatte queste premesse sembra ragionevole concludere che i farmaci di fondo rappresentano una possibilità terapeutica nelle forme non responder ai trattamenti di base (salicilati e/o FANS) ed in particolare di fronte ad un decorso chiaramente progressivo (cioè quando la malattia tenda ad interessare un numero sempre crescente di articolazioni e si mantenga cronicamente attiva con comparsa di lesioni erosive).

Dai vari autori (24-25) si consiglia di iniziare con l'idrossiclorochina e/o, dopo 3-6 mesi di non adeguata risposta clinica, di passare ai sali d'oro. La salazopirina nell'esperienza di alcuni reumatologi (24-26-27-28) avrebbe buone possibilità in futuro di scavalcare in ordine di scelta la penicillamina a motivo della bassa incidenza di effetti collaterali gravi e della relativamente rapida insorgenza dell'effetto terapeutico.

Tra gli immunosoppressori infine il methotrexate è quello che al momento attuale trova i maggiori consensi soprattutto nelle forme di artrite severa (14-21-25).

Farmaci antimalarici

L'idrossiclorochina o la clorochina rappresentano le forme chimiche più usate per i minori effetti collaterali (24).

Il meccanismo di azione degli antimalarici è sconosciuto, ma la inibizione della collagenasi sembra essere il meccanismo alla base della riduzione del danno articolare. Sarebbe stata dimostrata anche una modulazione della risposta infiammatoria e della risposta immune (29). La forma di elezione è rappresentata dalla poliartrite sieropositiva (21). La dose consigliata è di 5-7 mg/Kg/die (non si devono superare i 200 mg/Kg/die). La risposta terapeutica è lenta e la sua efficacia può essere valutata solo dopo 3-6 mesi. L'effetto collaterale più importante è la retinopatia, la cui caratteristica è quella di progredire nonostante la sospensione del farmaco in quanto l'effetto tossico è

legato alla dose cumulativa si da sconsigliare un protrarsi della terapia oltre i 2 anni anche in presenza di risposte cliniche soddisfacenti (24-25). L'elettiva concentrazione del farmaco nell'uvea e nell'epitelio retinico impongono che questo venga proscritto nei soggetti con storia familiare di degenerazione maculare e nei soggetti molto giovani e che comunque venga effettuato un controllo oftalmoscopico trimestrale per valutare l'acuità visiva, la discriminazione dei colori e l'aspetto della retina. Alterazioni dell'acuità visiva e soprattutto della discriminazione dei colori impongono la sospensione del farmaco (14-24-25-29).

Sali d'oro

L'uso dei sali d'oro nel trattamento dell'artrite reumatoide risale ai primi del '900 quando si dimostrò (30) la loro capacità di inibire in vitro la crescita del bacillo di Koch e si pensava che a tale agente etiologico fosse legata la patogenesi dell'AR. Da allora numerosi studi (24-31), pur in presenza delle migliorate conoscenze etipatogenetiche, hanno dimostrato la capacità dei sali d'oro di modificare favorevolmente il decorso della malattia ed in particolare di impedire i processi erosivi articolari.

Essi agiscono sull'attività e sul rilascio degli enzimi lisosomiali, modificano l'immunità cellulare ed inibiscono la fagocitosi e la prostaglandino-sintetasi (29).

Le forme di ARI per le quali sono indicati i sali d'oro sono quelle non responders ai salicilati e agli altri FANS e in particolare le forme poliarticolari attive e progressive (14-24-25), l'artropatia psoriasica e alcune forme selezionate di spondilite (27). Sono controindicati nella fase sistemica della malattia a causa della elevata incidenza di effetti collaterali e della scarsa efficacia (24-32).

La crisoterapia si avvale soprattutto di prodotti somministrati per via parenterale e in particolare l'aurothioglucosio e l'aurothiomalato, sale doppio di sodio e oro. L'aurothiomalato di sodio è il preparato generalmente usato, ad eccezione di quei pazienti che hanno presentato una reazione nitritide (caratterizzata da vertigine, arrossamento al viso e cefalea) e per i quali si usa l'aurothioglucosio (25-29).

Il dosaggio consigliato (25) è di 5 mg inizialmente, seguito dopo una settimana da una seconda dose di 10 mg. Se non ci sono effetti collaterali si passa poi ad una dose di 0,5-1 mg/Kg (senza superare i 50 mg/dose) settimanalmente per 20 settimane consecutive. La stessa dose viene somministrata ogni 2 settimane per i successivi 3 mesi, ogni 3 settimane per altri 3 mesi ed in seguito ogni 4 settimane. Se si ha una riattivazione della malattia la terapia può essere ripresa settimanalmente. Se non si osserva alcuna risposta dopo 6-9 mesi la terapia viene interrotta. Se invece si ottiene la remissione dopo circa 2 anni dall'inizio della terapia la somministrazione viene discontinuata.

L'assorbimento del farmaco è rapido e il picco ematico si raggiunge nel-

l'arco di 2-6 ore. Dopo circa 4 ore dalla somministrazione la crisemia è in equilibrio con la concentrazione di oro nel liquido sinoviale, dove raggiunge valori 10 volte superiori a quelli riscontrati nei muscoli, ossa e grasso. Il farmaco si localizza soprattutto a livello dei macrofagi dei diversi distretti (fegato, midollo, rene) tanto che viene eliminato da questi anche dopo anni dalla sospensione del trattamento. La eliminazione avviene prevalentemente per via renale (60-90%), mentre solo il 10-20% viene eliminato con le feci (29).

Gli effetti collaterali sono rappresentati da manifestazioni cutanee (rash e dermatite esfoliativa), epatiche (ipertransaminasemia, iperbilirubinemia), renali (proteinuria, ematuria) ed ematologiche (leucopenia, neutropenia, eosinofilia) (21-25-29). Da qui la necessità non solo di iniziare con piccole dosi ma anche di valutare la funzione epatica, renale, ed i valori ematologici, tenendo presente che non vi è correlazione tra livelli serici di sali d'oro ed effetti collaterali.

Minori effetti tossici avrebbe un preparato di sali d'oro per os (auranofin), che peraltro ha caratteristiche chimiche e farmacodinamiche differenti dalle preparazioni parenterali. Il prodotto per os infatti viene assorbito per il 20-30% dal tratto gastroenterico ed eliminato per il 70-80% attraverso la via renale (29). Viene somministrato ad una dose di 0,1-0,2 mg/Kg/die (max 9 mg/die). Gli effetti collaterali riportati sono rappresentati per lo più da diarrea. Diversi trial (33-34) sono stati condotti con questo preparato e tra questi uno dei più autorevoli (35) (sono stati valutati infatti un totale di 231 bambini) ha dimostrato variazioni minime e non significative rispetto al gruppo che aveva assunto placebo.

I sulfidrilanti

Tra i sulfidrilanti la penicillamina è il farmaco usato nelle artriti reumatoidi.

Il meccanismo d'azione è sconosciuto (25), di certo si è osservata una riduzione dei complessi immuni circolanti e del fattore reumatoide probabilmente secondaria alla dissociazione che questo farmaco determina a livello dei complessi fattori reumatoidi-immunoglobuline.

In campo pediatrico è indicata quindi preferenzialmente nell'artrite sieropositiva (21-25) anche se la scarsa maneggevolezza e studi multicentrici (36-37) versus placebo con risultati non significativi fanno sì che questo farmaco sia di seconda scelta.

Gli effetti collaterali infatti sono rappresentati da rash cutanei, trombocitopenia o leucopenia, disgeusia, proteinuria ed ematuria sino ad una vera e propria sindrome nefrosica. Complicanza temibile inoltre è la comparsa di miastenia grave, che sarebbe legata allo sviluppo di anticorpi diretti contro i recettori dell'acetilcolina (29).

Durante il periodo di trattamento che può essere protratto per 3 anni, qualora non compaiano effetti collaterali, è necessaria una supplementazio-

ne con vitamina B6 in quanto la penicillamina ha una azione antivitamina B6. Inoltre la penicillamina non può essere usata nei pazienti che abbiano presentato effetti tossici da oro in quanto può chelare l'oro stesso. Ancora non va usata nei pazienti con allergia alla penicillina. Lo schema posologico s'avvale del concetto «go low - go slow» al fine di evitare effetti collaterali. La dose consigliata è di 10 mg/Kg/die con un massimo di 750 mg/die che deve essere raggiunta in 3 momenti di incremento successivi, non inferiori ciascuno alle 8-12 settimane (38).

Sulfasalazina

La sulfasalazina, costituita dall'acido 5-aminosalicilico e dalla sulfapiridina, uniti tra loro da un legame azo, è stata usata nell'artrite reumatoide soprattutto quando si pensava che responsabile della malattia fosse un agente infettivo per il quale quindi usare un antibatterico quale la sulfapiridina (39). L'acido 5-aminosalicilico poi, con le sue proprietà antiinfiammatorie, potenziava l'azione del farmaco.

Dopo un periodo di scarso uso, soprattutto in campo pediatrico, la sulfasalazina in una recente rassegna (26) sul trattamento dell'artrite reumatoide giovanile sarebbe stata indicata come farmaco in grado di scavalcare in ordine di scelta la penicillamina a motivo della bassa incidenza di effetti collaterali gravi e della relativamente rapida insorgenza dell'effetto terapeutico (24).

Risultati buoni con la sulfasalazina sono stati ottenuti (23) nell'artrite associata al morbo di Crohn, nella sindrome entesoartropatica, incoraggianti nella poliartrite sieronegativa oltre che nella sieropositiva. Nelle restanti forme manca un'esperienza adeguata per trarre conclusioni mentre è sicuramente controindicata nella fase acuta della forma sistemica.

Il farmaco, una volta assunto, raggiunge inalterato il colon; qui il legame azo è rotto per digestione batterica e vengono liberati i due componenti (25). La sulfapiridina è quasi completamente assorbita, metabolizzata a livello epatico ed escreta dal rene, e sarebbe la maggiore responsabile per gli effetti terapeutici nell'artrite reumatoide, mentre solo una piccola parte dell'acido 5-aminosalicilico viene assorbita.

Gli effetti collaterali, per lo più dose-dipendenti, sono rappresentati da disturbi gastrointestinali (epatotossicità), neurologici (turbe dell'umore, depressione, irritabilità), alterazioni cutanee, leucopenia, anemia megaloblastica ed oligospermia (23-24-25-29-40).

Nelle forme in cui è indicata la sulfasalazina è meglio sia somministrata secondo lo schema (23) dell'incremento graduale del dosaggio, iniziando con una piccola dose e aumentandola ogni settimana fino al dosaggio ottimale di 40-60 mg/Kg/die suddiviso in 3-6 somministrazioni quotidiane, meglio se assunte insieme a latte o cibo. Una volta ottenuto il risultato voluto (il farmaco è efficace in molti casi già dopo 6-8 settimane di trattamento a dosi

piene) si può tentare di ridurre gradualmente il dosaggio fino a raggiungere la dose di mantenimento di circa 25 mg/Kg/die.

Non va usato nei pazienti con ipersensibilità nota nei confronti dei sulfamidici o dei salicilici, nei bambini con ridotta funzionalità renale o epatica, ed ancora nei pazienti affetti da porfiria o da deficit di G6PD (23).

Farmaci citotossici

Tra i farmaci citotossici, che andrebbero comunque impiegati nell'infanzia all'insegna del risparmio a causa del rischio di mutazioni a lungo termine che essi comportano, il methotrexate è quello più usato. Esso blocca la riutilizzazione dei folati e quindi la sintesi del DNA. È stato impiegato a basse dosi inizialmente nelle forme di artrite reumatoide dell'adulto (41) ed il miglioramento osservato in queste forme ha indotto a introdurlo anche in campo pediatrico (42-43-44-45-46).

Mentre è noto il suo meccanismo di azione a dosaggi elevati (usato soprattutto nelle forme neoplastiche), sconosciuta è l'azione svolta a basse dosi (25). I potenti effetti immunosoppressori infatti evidenziati con dosi elevate di methotrexate non compaiono a dosi basse; si ipotizza quindi in quest'ultimo caso un effetto antiinfiammatorio. Questo sarebbe confermato dalla dimostrazione che l'efficacia del farmaco persiste durante il periodo di trattamento mentre scompare quando questi venga discontinuato, anche dopo terapie prolungate (47).

La predominante azione antiinfiammatoria quindi ha suscitato controversie; si discute infatti se continuare ad annoverare tale farmaco nel gruppo dei disease-modifying anti-rheumatic drugs (25).

I bambini eligibili per un trattamento con methotrexate, in base ai dati della letteratura (42-48), sono essenzialmente quelli affetti dalla variante di ARI poliarticolare specie se con presenza di ANA che non abbiano tratto giovamento dai FANS, dall'idrossiclorochina o dai sali d'oro.

I protocolli terapeutici, pur diversi, prevedono dosaggi di 10 mg/mq settimanali i.m. o per os. Un follow-up di almeno 6 mesi è indispensabile per valutare i primi risultati. I trials sinora eseguiti anche in doppio cieco con placebo hanno dato risultati incoraggianti: scomparsa della rigidità mattutina, del dolore al movimento e miglioramento del grado di motilità delle articolazioni colpite (43-44-45). Gli effetti collaterali sono riassunti nella tabella 4.

Vanno sottolineate l'alta incidenza di epatotossicità espressa dall'aumento delle transaminasi e la gravità della complicanza polmonare, seppur rara, che può evolvere in fibrosi interstiziale progressiva (49-50). Non sono state invece descritte soppressione permanente della funzione gonadica né aumento dell'incidenza dei tumori (51).

Mentre l'uso di bassi dosaggi limita gli effetti avversi del farmaco, l'associazione con altri FANS ed in particolare l'acido acetilsalicilico, che dispiazza il farmaco dalle proteine plasmatiche, li aumenta. Maggiori rischi si hanno

quando il methotrexate venga associato a diuretici o al trimethoprim-sulfamethoxazolo (anch'esso antagonista dell'acido folico) che può predisporre il paziente a grave anemia megaloblastica con trombocitopenia e leucopenia.

Trattandosi di un farmaco di relativa recente introduzione in campo pediatrico accenniamo brevemente alla nostra casistica personale. Dal 1990 ad oggi abbiamo trattato 22 pazienti (15 femmine e 7 maschi) di età compresa tra 2 anni e 7 mesi e 18 anni (media $10a2m \pm 4a6m$) affetti da ARI con durata di malattia media di $5a5m \pm 4a5m$. Di questi pazienti 7 erano affetti da ARI sistemica con evoluzione poliarticolare, 10 da ARI poliarticolare e 5 da ARI pauciarticolare con evoluzione poliarticolare. Il protocollo da noi seguito prevede l'utilizzo di una dose settimanale di Methotrexate pari a 10 mg/mq di superficie corporea i.m., da raggiungere progressivamente durante il 1° mese di trattamento. I risultati ottenuti, anche se al momento attuale solo 5 pazienti hanno raggiunto un follow-up di un anno, possono essere considerati soddisfacenti. In particolare abbiamo osservato una significativa riduzione della rigidità mattutina e dell'entità del dolore già al 1° mese. Anche i parametri ematochimici si sono modificati: in particolare significativamente si sono ridotte la VES già al 6° mese di terapia e le gammaglobuline e le IgG al 9° mese.

L'azatioprina, la ciclofosfamide e il clorambucil sono farmaci scarsamente usati in campo pediatrico, soprattutto per i loro gravi effetti collaterali.

L'azatioprina è stata proposta per ridurre la dose di prednisone nei bambini, specialmente in quelli con forma sistemica divenuti cortisonodipendenti (52). Il clorambucil e la ciclofosfamide sono stati usati con successo nell'amiloidosi grave (53), complicanza della forma sistemica, e nell'iridoclitite di una certa gravità (54).

Steroidi

I cortisonici per via generale vanno riservati a casi ben selezionati in considerazione degli effetti collaterali che soprattutto in campo pediatrico rivestono notevole importanza. Purtroppo esistono situazioni per le quali è indicato l'uso dei corticosteroidi e in particolare le forme sistemiche gravi con interessamento extraarticolare (pericardite) e le iridoclititi severe resistenti alla terapia topica locale (25-55). Potenti antiinfiammatori i cortisonici non sembrano tuttavia prevenire l'evoluzione della malattia (53).

Per quanto riguarda la scelta del cortisonico, anche se ancora sono in corso trials per verificarne l'efficacia, il deflazacort, in considerazione dei minori effetti collaterali per quanto riguarda l'osteoporosi e la crescita, sembrerebbe il cortisonico attualmente più promettente rispetto al prednisone (56-57). Il dosaggio consigliato è di 1 mg/Kg (anche se talvolta occorrono dosi sino a un massimo di 2 mg/Kg). Appena possibile, per ridurre l'effetto soppressivo sull'asse ipofisi-surrene conviene somministrare la dose in un'unica soluzione al mattino, preferibilmente usando dosi differenti a giorni alterni (53).

Si può ricorrere anche a boli di metilprednisolone (20 mg/Kg) ogni 5-7 giorni per 3-4 volte per via e.v. che sembrano determinare una minore inibizione dell'asse ipofisi-surrene e nel contempo assicurare un soddisfacente controllo delle manifestazioni cliniche (58).

Infine è possibile attuare una corticoterapia per via locale che trova indicazioni in corso di uveite e nelle forme pauciarticolari (14-59). Spesso in queste ultime il solo trattamento locale con triamcinolone exacetoneide rappresenta l'unico e valido approccio terapeutico (14).

Trattamenti sperimentali

Tra questi possiamo considerare trattamenti relativamente sperimentali ed altri invece futuribili.

Tra i primi ricordiamo *le gammaglobuline a dosaggio elevato*. Il loro meccanismo d'azione (tabella 5) ne giustifica l'uso nell'ARI soprattutto con un duplice fine: da una parte di ottenere un aumento relativo delle cellule CD8 positive e quindi migliorare la funzione delle cellule T ad azione suppressor, dall'altra di sopprimere l'attivazione B cellulare con conseguente riduzione della sintesi anticorpale (60-61-62). La forma sistemica sarebbe la variante meglio responder a questo trattamento (58). Il dosaggio utilizzato è di 300-400 mg/Kg/die e.v. per 5 giorni consecutivi seguito poi da uno schema di mantenimento diverso da autore ad autore (60-61-63). L'attualità di tale terapia ed i trial ancora aperti non permettono al momento attuale di trarre sicure conclusioni sugli effetti di questo trattamento, anche se sono stati da più parti riportati miglioramenti dell'obiettività clinica (in particolare risoluzione della febbre e del rash, riduzione e/o scomparsa dell'epatosplenomegalia e della linfadenopatia) e dei parametri ematochimici (diminuzione della VES, delle piastrine, delle IgG ed aumento dell'Hb) (60,64,65).

Nell'ambito di uno studio policentrico abbiamo sottoposto 6 bambini (4 femmine e 2 maschi) di età compresa tra 3a3m e 14a3m (media 6a3m \pm 3a2m) affetti da ARI ad esordio sistemico (durata media di malattia 2a6m \pm 1a) non responders alle usuali terapie o corticoidipendenti a terapia con immunoglobuline ad alte dosi per e.v. Il protocollo da noi utilizzato prevede una dose di 400 mg/Kg/die per 5 giorni consecutivi 1 volta al mese per 3 cicli seguiti dalla stessa dose mensile per 1 solo giorno. Oltre all'obiettività clinica (febbre, rash, intensità ed estensione dell'artrite) sono stati valutati gli indici infiammatori e i parametri immunologici all'inizio del trattamento e successivamente a scadenza trimestrale. I risultati da noi ottenuti ad un follow-up di 9 mesi possono essere considerati soddisfacenti. Abbiamo infatti osservato una parallela risoluzione della febbre e del rash in 5 casi su 6 al 3° mese e in 6 su 6 al 6° e al 9° mese. L'interessamento articolare invece non ha mostrato miglioramenti degni di nota. Per quanto riguarda i parametri bioumorali abbiamo registrato significative riduzioni degli indici di flogosi: in particolare la VES e la PCR si sono significativamente ridotte al 6° mese e

le piastrine al 9° mese. È stato inoltre possibile uno scalo della terapia steroidea in 2 dei 4 pazienti in tale trattamento.

La ciclosporina

La ciclosporina A agisce essenzialmente sui linfociti T diminuendo sia la produzione di interleuchina 2 che, probabilmente, l'espressione dei recettori per la stessa (66); l'attivazione linfocitaria viene di conseguenza ridotta. Esercita inoltre un'azione inibitoria sulla produzione di interferon gamma.

Essa rappresenta uno degli immunosoppressori più interessanti ed il suo impiego è stato proposto, oltre che nel trattamento dei trapianti d'organo, in numerose malattie autoimmuni tra le quali l'ARI, in particolare in quelle forme complicate da severa uveite (67-68). La gravità e la frequenza degli effetti collaterali da una parte (69-70) e la constatazione che l'effetto del farmaco si interrompe al momento della sospensione del trattamento fanno ritenere la ciclosporina un farmaco di seconda scelta per l'ARI.

Solo forse grazie alla produzione di ciclosporine di seconda generazione, meno tossiche, si potrà riconsiderare l'efficacia terapeutica.

Gli ormoni timici

Anche gli ormoni timici sono stati impiegati nell'artrite reumatoide dell'adulto. I risultati soddisfacenti (71), anche se non univoci, hanno indotto ad intraprendere tale terapia anche nelle forme pediatriche. L'effetto degli ormoni timici nell'ARI potrebbe essere differente a seconda dello stadio di evoluzione della malattia (71-72). In una fase precoce sarebbe ancora possibile un «recupero» immunologico arrestando rapidamente quel processo di attivazione T linfocitaria che su un terreno già predisposto geneticamente, sarebbe destinato ad automantenersi indefinitivamente grazie anche alla funzione «soppressiva» della risposta immune tipica di questa forma. In una fase più tardiva e più avanzata di malattia, la somministrazione dell'immunomodulante potrebbe favorire l'aumento e migliorare la funzionalità di quelle sottopopolazioni T linfocitarie a carattere «suppressor» frenando e spegnendo progressivamente l'acuzie del processo.

Queste considerazioni e gli effetti favorevoli riportati in alcuni studi ci hanno indotto ad utilizzare il pentapeptide in alcuni bambini con ARI, con risultati già in parte pubblicati altrove (73).

Terapie futuribili

Le terapie del futuro hanno lo scopo di agire sulla noxa patogenetica, o almeno ad un livello più preciso dell'anomalia immunitaria responsabile poi dell'estrinsecazione clinica.

Si possono ipotizzare diversi approcci terapeutici. Così potrebbe essere razionale l'impiego terapeutico di inibitori o di anticorpi anti IL-6 (presente in elevata quantità nel liquido sinoviale di soggetti affetti da artrite reuma-

toide) (74-75).

Ancora si potrebbero usare anticorpi monoclonali anti-CD4 che reagirebbero o semplicemente riducendo il numero di linfociti CD4 oppure bloccando l'interazione tra cellule CD4 e cellule presentanti gli antigeni di istocompatibilità di classe II, o ancora inibendo le cellule CD4 con conseguente induzione di tolleranza (76).

L'immunomodulazione poi con linfociti T autoimmuni potrebbe permettere di controllare l'attività dei linfociti T reattivi. Questa possibilità terapeutica, anche se chiaramente in fieri, è senza dubbio seducente in quanto consente di affrontare più chiaramente, a differenza delle procedure sulle citochine e sulle sottopopolazioni linfocitarie, lo stesso processo di induzione della risposta immune (75).

Infine l'approccio molecolare al controllo della risposta immune rappresenterebbe il più specifico trattamento terapeutico: la capacità cioè di agire a livello del riconoscimento antigenico da parte dei recettori dei linfociti T (75).

Solo però una migliore conoscenza delle noxae etiopatogenetiche permetterà di affrontare in modo più razionale il problema terapeutico dell'ARI e di interrompere così il processo al suo esordio e di evitare, o perlomeno limitarne, le conseguenze spesso invalidanti.

Fig. 1 - Piramide terapeutica dell'artrite reumatoide



Tab. 1 - Meccanismi di azione dei fans

Inibizione della sintesi delle prostaglandine (cicloossigenasi)
Inibizione permeabilità membrane lisosomiali
Inibizione permeabilità membrane cellulari
Inibizione mediatori flogosi (chine, radicali liberi O ₂ , ecc.)
Dissociazione fosforilazione ossidativa
Inibizione aggregazione piastrinica
Inibizione migrazione linfocitaria
Inibizione chemiotassi e fagocitosi

Tab. 2 - Farmaci antinfiammatori non steroidei

SOSTANZA FARMACEUTICA	NOME REGISTRATO	EMIVITA PLASMATICA	DOSAGGIO GIORNALIERO	N SOMM.
SALICILATI Ac. acetilsalicilico	Aspirina Cemirit Bufferin Kilios	9-16 h	70-100 mg/Kg	3
DERIVATI AC. PROPIONICO Naprossene Flurbiprofen	Naprosyn Froben	13-14 h 5-6 h	10-20 mg/Kg 5 mg/Kg	2 3

Tab. 3 - Farmaci antiinfiammatori non steroidei

SOSTANZA FARMACEUTICA	NOME REGISTRATO	EMIVITA PLASMATICA	DOSAGGIO GIORNALIERO	N. SOMM.
ACIDI INDOLACETICI Indometacina	Indoxen Metacen	2-5 h	2,5-3 mg/Kg	3
Tolmetin sodium	Tolectin	2-6 h	15-30 mg/Kg	3
ACIDI FENILACETICI Diclofenac	Voltaren Voltaren R	2 h 12 h	2-3 mg/Kg	3 2
OXICAM Tenoxicam	Dolmen Tilcotil	24 h	10-20 mg/die	1
NABUMETONE	Nabuser Relifex	24 h	0,5-1 gr/die	1

Tab. 4 - Effetti collaterali del Methotrexate

EFFETTO COLLATERALE	CARATTERISTICHE
Leucopenia e/o pancitopenia	per elevati livelli serici o alterata funzione renale
Intolleranza gastroenterica (nausea, vomito)	rara
Alopecia	rara
Stomatite	rara
Epatotossicità	nel 50% dei pazienti aumento transaminasi
Cirrosi epatica o fibrosi	dose totale > 5g
Pneumopatia interstiziale	possibile evoluzione in fibrosi interstiziale progressiva (<5% dei casi)

Tab. 5 - Possibili meccanismi d'azione delle immunoglobuline E.V.

- * INIBIZIONE PER FEED-BACK DELLA SINTESI ANTICORPALE
- * INDUZIONE DEI T-SUPPRESSOR
- * BLOCCO DEL RECETTORE PER L'Fc
- * DECREMENTO DEL TITOLO DI AUTOANTICORPI ATTRAVERSO REAZIONI IDIOTIPO/ANTI-IDIOTIPO
- * NEUTRALIZZAZIONE DI AGENTI MICROBICI E DI TOSSINE
- * TRASFORMAZIONE DEI COMPLESSI IMMUNI SOLUBILI IN COMPLESSI IMMUNI NON SOLUBILI

BIBLIOGRAFIA

1. Stoeber E.: Prognosis in juvenile chronic arthritis. Follow-up of 433 chronic rheumatic children. *Eur. J. Pediatr.*, 1981, 135, 225.
2. Healey L.A., Kenneth R. Wilske: Reforming the pyramid. A plan for treating rheumatoid arthritis in the 1990s. *Rheum Dis Clin N. Am.*, ed: Trentham D.E., 1989, vol. 15, n° 3, 615.
3. Silver R.M.: Non steroidal anti-inflammatory drugs in the management of juvenile arthritis. *J. Clin. Pharmacol.*, 1988, 28, 566.
4. Goodwin J.S.: Immunologic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.*, 1984, 77 (4B), 7.
5. Baum J.: Management of JCA. Which NSAID to use in juvenile arthritis. In: *Paediatric Rheumatology Update*, ed: Woo P., White P.H., Ansell B.M.: Oxford University Press, Oxford. New York-Tokio, 1990, 57.
6. Ansell B.M.: Juvenile chronic arthritis. In: *Rheumatic disease in childhood*, ed. Ansell B.M. London, Butterworths, 1980, 139.
7. Athreya B.H., Moser, G., Cecil H.S., Myers A.R.: Aspirin-induced hepatotoxicity in juvenile rheumatoid arthritis. A prospective study. *Arthritis Rheum*, 1975, 18, 347.
8. Orłowski J.P., Gillis J., Kilham H.A.: A catch in the Reye. *Pediatrics*, 1987, 80, 638.
9. Bardare M., Cislighi G.V., Mandelli M., Sereni F.: Value of monitoring plasma salicylate levels in treating juvenile rheumatoid arthritis. *Arch. Dis. Child*, 1978, 53.
10. Leak A.M., Richter M.R., Clemens L.E., Hall M.A., Ansell B.M.: A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheum*, 1988, 6, 157.
11. Levison J.E., Baum J., Brewer E. Jr., Fink C., Hanson V., Schaller J.: Comparison of tolmetin sodium and aspirin in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1984, 27, 1433.
12. Roth S.H.: Merits and liabilities of NSAID therapy. In: *Rheum Dis Clin N. Am.*, New directions in antirheumatic therapy, ed: Trentham D.E., 1989, vol. 15, n° 3, 479.
13. Gewanter H.L., Baum J.: The use of tolmetin sodium in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1981, 24, 1316.

14. Prieur A.M.: Moyens thérapeutiques dans l'arthrite chronique juvénile en 1990. *Pédiatrie*, 1990, 45, 827.
15. Bird H.A.: Clinical experience with tenoxicam: a review *Scand J. Rheumatology*, 1987, suppl. 65, 102.
16. Marcolongo R.: Risultati preliminari di uno studio nazionale con tenoxicam. Volume Abstracts 28° Congresso Nazionale della SIR, Roma 3-6 novembre 1989.
17. Furst D.E.: Clinically important interactions of non steroidal anti-inflammatory drugs with other medications. *J. Rheumatol*, 1988, suppl. 17, vol. 15, 58.
18. Roth S.H., Bennet E.: Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Arch Intern Med.*, 1986, 146, 1075.
19. Graham D.Y., Agrawal N., Roth S.H.: Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with the synthetic prostaglandin misoprostol- a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 1988, ii, 1277.
20. Bennet W.M., De Broc EM: Analgesic nephropathy. A preventable renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 19, 1269.
21. Fantini F.: Pianeta artrite. Classificazione e terapia delle forme croniche giovanili. *Doctor Pediatria*, 1988, 85.
22. Schned E.S.: Epidemiology of juvenile arthritis. In: Rochester, Minnesota (letter). (*Arthritis Rheum*, 1985, 28, 239.
23. Fantini F.: La salazopirina nell'artrite cronica giovanile. *Arch Ortoped Reumatol*, 1991, 104, suppl. 1, 169.
24. Cassidy J.T.: Slow-acting anti-rheumatic drugs. In: *Paediatric Rheumatology update*, ed: Woo P., White P.H., Ansell B.M. Oxford University Press, Oxford-New York-Tokio, 1990, 66.
25. Rosemberg A.M.: Advanced drug therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr*, 1989, 1114, 171.
26. Ansell B.M., Hall M.A., Loftus J., Neumann V., Harvey A., Dodds W., Sills J., Swinley D., Insley J., Mc Conkey B., Amos R., Woo P.: A pilot study in the use of sulphasalazine in seronegative juvenile arthritis. Bergen symposium on pediatric rheumatology, 12-15 May 1990, Abstract n° 03.
27. Grondin C., Malleson, P., Petty R.E.: Slow-acting anti-rheumatic drugs in chronic arthritis of childhood. *Sem Arthritis Rheum*, 1988, 18, 38.
28. Joos R., Mielants H., Veys E.M., Van Werveke S.: Treatment of juvenile chronic arthritis with sulphasalazine at early age. Bergen symposium on pediatric rheumatology, 12-15 May 1990, Abstract n° 11.
29. Musumeci S., Fischer A., Avola E.: Guida alla terapia dell'artrite reumatoide giovanile. *Il Pediatra*, 1990, 22.
30. Gottlieb N.L.: In: Kelly W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B. eds. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1985, 789.
31. The Cooperative Clinics Committee of the American Rheumatism Association: A controlled trial of gold salt therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1973, 16, 353.
32. Manners P.J., Ansell B.M.: Slow-acting antirheumatic drug use in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Pediatrics*, 1986, 77, 99.
33. Fantini F., Cottafava F., Martini A.: Changes of immunological parameters during auranofin treatment in children affected with juvenile chronic arthritis. *Int. J. Clin Pharmacol Res.*, 1986, 6, 61.
34. Marcolongo R., Mathieu A., Pala R.: The efficacy and safety of auranofin in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. A long-term open study. *Arthritis Rheum*, 1988, 31, 979.
35. Brewer E.J., Giannini E.H.: Oral gold (auranofin) in juvenile rheumatoid arthritis-results of the double-blind, placebo-controlled trial (Abstract). *Arthritis Rheum*, 1987, 30, S31.

36. Brewer E.J., Giannini E.H., Kuzmina N., Alexseev L.: Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 1269.
37. Prieur A.M., Pliussian C., Manigne P.: Evaluation of D-penicillamine in juvenile chronic arthritis. A double-blind, multicenter study. *Arthritis Rheum*, 1985, 28, 376.
38. Cassidy J.T., Petty R.E.: Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed. Cassidy J.T. New York: John Wiley and Sons, 1990, 163, second edition.
39. Svartz N.: Salazopyrine, a new sulfanilamide preparation. *Acta Med. Scand.*, 1942, 60, 577.
40. Hertzberger-Ten Cate R., Cats A.: Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheum*; 1991, 9, 85.
41. Weinblatt M.E., Coblyn J.S., Fox D.A.: Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, 1985, 79, 331.
42. Truckenbrodt H., Hafner R.: Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arthritis Rheum*, 1986, 29, 801.
43. Fantini F., Murelli M., Gerloni V.: Low dose methotrexate therapy in systemic form of JCA. Abstracts of the International Symposium of Paediatric Rheumatology. Clinical Research Centre, Northwich Park Hospital, Harrow, Hengland, 23 sept 1988.
44. Speckmaier M., Findeisen J., Woo P., Hall A., Sills J.S., Price T., Hollingworth P., Craft A., Ansell B.M.: Low-dose methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheum*, 1989, 7, 1.
45. Giannini E.H., Brewer E.J.: Methotrexate in the treatment of recalcitrant JRA-results of the double-blind, placebo-controlled, randomized trial (abstract). *Arthritis Rheum*, 1989, 32, S82.
46. Rose D.C., Singsen B.H., Eichenfield A.H., Goldsmith D.P., Athreya B.H.: Safety and efficacy of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 1990, 117, 653.
47. Healy L.A.: The current status of methotrexate use in rheumatic disease. *Bull Rheum Dis.*, 1986, 36, 1.
48. Hallé F., Hayem F., Prieur A.M.: Evaluation of methotrexate (MTX) therapy in juvenile chronic arthritis (JCA) according to the type of disease. International Symposium on Paediatric Rheumatology, Abstracts. Paris, July 21-22, 1989, pag. 33.
49. Mac Kenzie H.A.: Hepatotoxicity of prolonged methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Cleveland Clin. Q.*, 1985, 52, 129.
50. StClair W., Rice J.R., Synderman R.: Pneumonitis complicating low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern Med.*, 1985, 145, 2035.
51. Balin P.L., Tindall J.P., Roenigk H.N.: Is methotrexate therapy for psoriasis carcinogenic? *JAMA*, 1975, 232, 359.
52. Kvien T.K., Hoyeraal H.M., Standstad B.: Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double-blind comparative study. *J. Rheumatol*, 1986, 13, 118.
53. Deschenes G., Prieur A.M., Hayem F.: Renal amyloidosis in juvenile chronic arthritis: evolution after chlorambucil treatment. *Pediatric Nephrology* 1989, 6, 35.
54. Mehra R., Moore T.L., Catalano J.D., Neuks S.H., Zuckner J.: Chlorambucil in the treatment of iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*, 1981, 8, 142.
55. Ansell B.M.: Corticosteroid therapy. In: *Paediatric Rheumatology Update*, ed.: Woo P., White P.H., Ansell B.M.: Oxford University Press, Oxford. New York-Tokio, 1990, pag. 81.
56. Gray R., Doherty S.M., Galloway J. Coulton L., De Broe M., Kanis J.: A double-blind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis Rheum*, 1989, 32, 141.

57. Loftus J.K., Reeve J., Ansell B.M., Woo P.: A comparative trial of deflazacort and prednisone in juvenile chronic arthritis. In preparation.
58. Miller J.J.: Prolonged use of large intravenous pulses in the rheumatic diseases of children. *Pediatrics*, 1980, 65, 989.
59. Petty R.E.: The use of local corticosteroids in the management of juvenile arthritis and its complications. In: *Paediatric Rheumatology Update*, ed: Woo P., White P.H., Ansell B.M. Oxford University Press, Oxford: New York-Tokio, 1990, pag. 85.
60. Groothoff J.W., Van Leeuwen E.F.: High-dose intravenous gammaglobulin in chronic systemic juvenile arthritis. *Br. Med. J.*, 1988, 296, 1362.
61. Bechner H., Mitropoulou, G., Helmke K.: Immunomodulating therapy of rheumatoid arthritis by high-dose intravenous immunoglobulin. *Klin Wochenschr*, 1989, 67, 286.
62. Durandy A., Fischer A., Griscelli C.: Dysfunctions of Pokeweed Mitogen-stimulated T and B lymphocyte responses induced by gammaglobulin therapy. *J. Clin. Invest.*, 1981, 67, 867.
63. Gelfand E.W.: The use of intravenous immune globulin in collagen vascular disorders: a potentially new modality of therapy. *J. Allergy Clin Immunol*, 1989, 84, 613.
64. Prieur A.M., Adleff A., Debre M., Boulate P., Griscelli C.: High dose immunoglobulin therapy in severe juvenile chronic arthritis: long-term follow-up in 16 patients. *Clin. Exp. Rheum*, 1990, 8, 603.
65. Silverman E., Roifam C.H., Greenwald M.: Treatment of severe systemic juvenile rheumatoid arthritis with intravenous gammaglobulin. *Clin. Exp. Rheum.*, 1989, 7, 457 (Abstract 41).
66. Borel J.F., Ryffel B.: The mechanism of action of cyclosporin: a continuing puzzle. In: *Cyclosporin in autoimmune diseases*, ed.: Schindler R. Springer Verlag, Berlin, 1985, pag. 24.
67. Dongados M., Amor B.: Cyclosporin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1985, 28, S536.
68. Nussenblatt R.B.: Cyclosporin therapy for endogenous uveitis. In: "Uveitis Update", Saari K.M., Amsterdam Excerpta Medica, 1984, pag. 495.
69. Bjer Khoel F., Forre O.: Cyclosporin treatment of a patient with severe systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J. Rheumatol*, 1988, 17, 483.
70. Ostensen M., Hoyeraal H.M., Kass E.: Tolerance of cyclosporin A in children with refractory juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*, 1988, 15, 1536.
71. Wolfre Hall V.C.: Interleukin-2 production and effect of thymosin fraction on interleukin-2 production in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*, 1987, 14, 898.
72. Veyes E.M., Hermanns P.H., Goldstein G.: T. Cell subpopulations determined by monoclonal antibodies in Ra-influence of immunomodulating agents. *Adv. Immunol Res.* 1982, 3, 313.
73. Bardare M., Corona F., Ogliairi M.T. Cohen E.: Thymopentin in the treatment of juvenile chronic arthritis *Clin Exp. Rheumatol*, 1990, 8, 89.
74. Kishimoto T., Hirano T.: Molecular regulation of B lymphocyte response. *Rev. Immunol*, 1986, 6, 485.
75. Prieur A.M.: Il trattamento delle malattie autoimmuni ed infiammatorie; attualità e prospettive. *Prospettive in pediatria*, 1990, 20, 59.
76. Herzog C., Walker C., Pichler W.J.: New therapeutic approaches in rheumatoid arthritis. In: *Therapy of autoimmune diseases. Concepts Immunopathol*, ed: Cruse J.M., Lewis R.E. Jr. Basel, Karger, 1989, vol. 7, 79.

LA DERMATITE ATOPICA: ICONOGRAFIA CLINICA DERMATOLOGICA

L. VALENZANO

Istituto Dermatologico S. Gallicano - Roma

Direttore Scientifico: Prof. P. Ippolito

La dermatite atopica (DA) costituisce oggi per il dermatologo e per il clinico pediatra una vasta gamma di quadri clinici variabili da quelli più tipici e classici, da tempo consacrati dalla tradizione iconografica dermatologica, a quelli più recenti o che comunque, isolati o variamente associati, vengono di giorno in giorno segnalati nella variegata letteratura mondiale fino a quelle lesioni minimali, vere e proprie «stimmate di DA» che l'osservazione attenta e diuturna permette in taluni casi di individuare inequivocabilmente e talora quasi inaspettatamente sulla cute di pazienti giovani o adulti.

La rivisitazione di aspetti classici e conclamati accanto a forme sfumate e atipiche può essere di reale utilità pratica per il clinico e per lo studioso. Come pure la possibile associazione di varie forme di DA con molteplici altre affezioni cutanee e mucose di diversa natura che la proteiforme clinica pone frequentemente alla nostra osservazione.

E non meno opportuna appare l'illustrazione di quadri clinici di altre dermatiti o dermatosi che, seppur degne di una loro ben precisa identità nosografica, purtuttavia possono, in talune fasi della loro evoluzione, o per taluni aspetti della loro morfologia, ricordare o addirittura mimare la DA ponendo così dei problemi di individuazione diagnostica nella corrente pratica clinica.

Ciò premesso e tenuto conto del «modulo reattivo eczematoso» (lesioni eritemato-vescicolose, recidività evolutiva e prurito intenso), comune a tutte le dermatiti eczematose e delle fasi cliniche dell'eczema (polimorfismo evolutivo), si individuano nell'ambito della dermatite atopica i quadri clinici in rapporto all'età (lattante, bambino, adolescente e adulto) con caratteristiche topografiche e morfologiche peculiari per ogni fase di età. Si delinea così una vera e propria «storia naturale» dell'affezione pur riconoscendo come «filo conduttore» alcune caratteristiche cliniche costanti quali il polimorfismo evolutivo, la disposizione tendenzialmente simmetrica, la facile reattività cutanea di fronte a vari stimoli endo/esogeni, la recidivanza specie stagionale, le possibili ampie cause di silenzio clinico, le regressioni spontanee, il sintomo prurito sempre presente ed infine la scarsa e capricciosa risposta terapeutica nelle fasi attive della malattia.

Oltre che con i quadri clinici patognomonici, la malattia può spesso presentarsi con forme miniaturizzate o con stimmate ossia con alterazioni non eczematose che pure fanno parte dell'habitus atopico.

Si configura così quel complesso altrimenti detto di «criteri diagnostici minori» (sintomatologici, immunologici, funzionali ed extracutanei) che, congiuntamente ai «criteri diagnostici maggiori» (anamnesi familiare e personale di atopìa, eruzione recidivante e/o cronica, topografia e morfologia tipiche, prurito) delineano inequivocabilmente la clinica della DA in tutte le sue sfaccettature.

Le complicanze cutanee per lo più infettive (piogeniche, virali e micotiche) o più raramente eritrodermiche si affiancano a quelle generali (ritardi staturò-ponderali, danni psicosomatici o da diete e terapie incongrue).

In particolare alquanto complesso e di stringente attualità appare il problema dei rapporti tra infezioni e DA, in quanto la sovrapposizione piogenica ed in minor misura quella micotica e virale, oltre che complicare il processo eczematoso sotto il profilo diagnostico, evolutivo e terapeutico, può costituire a sua volta un «fattore allergizzante» e quindi assumere un ruolo causale nel determinismo di una già di per sé complessa patologia cutanea.

La diagnosi differenziale va posta con la dermatite seborroica, con gli eczemi associati a deficit immunitari o con altri tipi di eczema (disidrosico, nummulare, DIC e DAC, microbico, micotico, da stasi, nutrizionale, ecc.) con le quali patologie la DA, oltre che differenziarsi, può anche peraltro coesistere.

I principi generali di terapia non possono prescindere da una preventiva, corretta e dettagliata informazione dei genitori e/o del paziente circa la natura dell'affezione e la conseguenziale indispensabile terapia sintomatica quotidiana, assolutamente non dannosa se ben condotta, anche se non risolutiva (non guarigione definitiva a breve termine, ma controllo a distanza di tempo).

Il trattamento generale e locale deve quindi essere rivolto contro le possibili superinfezioni, la secchezza cutanea, la flogosi ed il relativo prurito con il ricorso ai farmaci da caso a caso più appropriati e somministrati sotto costante osservazione medica (visite periodiche a cadenza almeno mensile).

Bagni quotidiani con opportuni detergenti e/o emollienti, applicazione su cute sana, ancora umida, di basi neutre o idratanti o cheratolitici lievi, o, solo su cute lesionata, di topici antibiotici e/o antiflogistici anche steroidei o infine di cheratolitici e/o riducenti, solo su zone di cute lichenificata, saranno di volta in volta opportunamente valutati e decisi in rapporto alle mutevoli condizioni cliniche dei dermapazienti ed alla luce di una esperienza più ampia possibile.

I trattamenti sistemici, ove necessari, dovranno essere attentamente scelti in un rapporto di collaborazione assai stretto fra dermatologo e pediatra.

L'antibiotico terapia generale, molto utile, deve essere limitato alla sola fase di acuzie con superinfezione piogenica e per brevi periodi (in media non più di 10 giorni): si può far ricorso attualmente a un macrolide o ad una cefalosporina dell'ultima generazione somministrati per via orale.

La terapia antistaminica anti-H1, ben condotta e protratta anche per lunghi periodi (cicli di alcune settimane e/o qualche mese), può essere di reale efficacia anche forse per i concomitanti effetti sedativi collaterali, in questo caso non sgraditi, e comunque praticamente innocua.

Più impegnativo e quindi meritevole di una assai ponderata valutazione è invece il ricorso a brevi cicli di corticoterapia generale i quali, dotati di una indubbia efficacia nel controllo delle crisi della malattia, purtuttavia possono, in un tempo successivo, costituire un pericoloso fattore di destabilizzazione della DA.

I farmaci antiasmatici devono essere riservati ai soli casi di DA associati ad asma in quanto in pratica l'esperienza clinica li ha mostrati poco o affatto efficaci sul decorso delle manifestazioni cutanee.

Il ricorso a farmaci immunomodulanti, ed in particolare ad immunosoppressori quali la ciclosporina A, deve essere riservata a casi estremi e comunque i risultati ottenuti sino ad oggi non sono stati pari agli entusiasmi iniziali.

La «*vexata quaestio*» del regime alimentare, punto di incontro-scontro fra dietologi, pediatri e dermatologi, deve essere sempre tenuta presente, ma comunque un regime di esclusione specifico deve essere attuato solo in quei casi di DA in cui un trattamento sintomatico ben condotto non abbia dato i risultati sperati ed in cui peraltro un'accurata inchiesta alimentare abbia individuato inequivocabilmente un alimento quale responsabile di crisi di riattivazione di DA.

In un'ottica di prevenzione la più precoce e completa possibile si deve porre anche la massima attenzione ai «pneumoallergeni e metalli», parallelamente a quanto si attua in campo asmologico.

È quindi opportuno evitare il contatto con la pelle o comunque l'introduzione nell'organismo, per qualsiasi via o a qualsiasi titolo, di metalli, del nichel in particolare, in considerazione dell'aumentata frequenza nel rilievo di sensibilizzazione e di conseguenti dermatiti allergiche da contatto nell'ambito dello spettro sintomatologico della DA.

Ne d'altro canto la desensibilizzazione ai pneumoallergeni ha trovato sinora un pratico utilizzo nella prevenzione della DA.

Pur con notevoli limitazioni, ma purtuttavia senza sostanziali controindicazioni infine, è la antica pratica della climatoterapia e della crenoterapia che, se opportunamente scelte, possono in qualche modo contribuire al mantenimento sintomatico di questa problematica dermopatia.

BIBLIOGRAFIA

- Anderson M.A., Elam M.D., Lambert W.C.: Keratosis Punctuata and Atopy. Arch. dermatol. 120, 384, 1984.

- Arcangeli F. Longo G.: L'eczema atopico. *Medico e bambino*, 9, 585, 1984.
- Bonafè Christol B., Lassère J.: *Dictionnaire de Dermatologie Pédiatrique*. Maloine, Paris, 1985.
- Boner A.L., Valletta E.A., Miglioranzi P.: Dermatite atopica. *Acta Pediatr. Lat.* 40, 620, 1987.
- Burgio R.G.: *Il bambino atopico*. E.M.I. Pavia, 1981.
- Colver G.B., Mortimer P.S., Millard P.R. et al.: The «Dirty Neck». A reticulate pigmentation in atopics. *Clin. Exp. Dermatol.* 12, 1, 1987.
- Gelmetti C., Beretta D.: La dermatite atopica. *Il Pediatra*, X, 39, 1988.
- Gelmetti C., Marra C., Schianchi R., Scullica S.: Le alterazioni oculari nella dermatite atopica. *giorn. It. Derm. Vener.* 122, 491, 1987.
- Giannetti A.: *Dermatite atopica*. Schering, Milano, 1985.
- Giannetti A., Viral skin diseases in atopic dermatitis in pediatric dermatology trapple R. and Grosshons E., Eds., Springer-Verlag, Berlin, 1987.
- Hanifin J.M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol. (suppl.)* 92, 44, 1980.
- Hanifin J.M.: Atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 73, 211, 1984.
- Hoyer P., Agdal R., Munkvad M.: Palmer hyperlinearity in atopic dermatitis. *Acta Dermatovener.* 62, 346, 1982.
- Hurwitz S.: *Clinical pediatric dermatology* Saunders, Philadelphia, 1981.
- Kang, Klan M.: Atopic dermatitis. An evaluation of clinical and laboratory findings. *Intern. J. Dermatol.*, 26, 27, 1987.
- Lerrègue M., Maleville J. *Dermatologie Pédiatrique*. Masson. Paris, 1986.
- Marks R., Simons M.: Geographic tongue as a marker of atopic dermatitis. *Pr. J. Dermatol.* 101, 159, 1979.
- Podmore P., Burrows D., Eedy D.J., Stanford C.F.: Seborrhoeic eczema - a disease entity or a clinical variant of atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 115, 341, 1986.
- Rejka G.: Atopic dermatitis. correlation of environmental factors with frequency. *Intern. J. Dermatol.* 25, 301, 1986.
- Roth M.L.: Atopic dermatitis revisited. *Int. J. Dermatol.*, 26, 139, 1987.
- Smith D.: Hyperlinear palms in Atopic Dermatitis: A manifestation of Ichthyosis Vulgaris. *cutis*, 34, 49, 1984.
- Sulzberger M.R., Dahl M.V.: Some aspects of atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 119, 237, 1983.
- Uehara M., Miyauchi: The morphological characteristics of dry skin in Atopic Dermatitis. *Arch. Dermatol.*, 120, 1186, 1984.

Discussione

Presidenti: E. Bartolotta - S. Menè
Coordinatore: F. Fracassini

UNA PATOLOGIA EMERGENTE: LE INFEZIONI DA CHLAMYDIAE

C. PIETROGRANDE* - M.C. GARLASCHI**

* Istituto di Pediatria I, Università di Milano

** Laboratorio di Ricerche Cliniche, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

Introduzione

Nonostante le prime segnalazioni delle infezioni da Chlamydia si facciano risalire agli inizi del secolo, sono tuttora annoverate fra le patologie emergenti, in quanto numerosi sono gli aspetti microbiologici ed epidemiologici ancora da chiarire, e sempre più numerosi i quadri clinici attribuiti a questo microorganismo dei quali potrebbero essere responsabili (1).

Halberstaeder e von Pro vazek nel 1907 (2) per primi associarono il tracoma alle infezioni da Chlamydia e coniarono il termine «*Chlamydozoaceae*» dal greco *χλαμύξ-δος*, che significa «mantello» dopo aver osservato le caratteristiche inclusioni nel materiale oculare infetto.

Lindner pochi anni dopo indusse sperimentalmente l'infezione in un orango, utilizzando materiale infetto proveniente da un paziente con tracoma e in seguito correlò l'infezione congiuntivale non gonococcica del neonato, chiamata successivamente congiuntivite da inclusioni, con l'infezione cervicale nella madre e quella uretrale del padre (3).

Lindner e collaboratori dimostravano così la orizzontalità della trasmissione da uomo a uomo e indicavano soprattutto nella infezione sessuale un momento importante nella trasmissibilità dell'infezione stessa, in quanto la madre infetta poteva contagiare il neonato attraverso il canale del parto (4).

Solamente agli inizi del anni settanta Beem e Saxon (5) segnalavano le localizzazioni extraoculari di *Chlamydia trachomatis* (Ct) in età pediatrica. Questi autori infatti correlarono la congiuntivite da inclusioni nel neonato con la pneumotatia da Ct entro i primi sei mesi di vita.

Ritenute dapprima protozoi e successivamente grossi virus o neorickettsie e appellate Bedsonie Myagawanelle etc., solo grazie a Moulder nel 1966

(6), le clamidie furono identificate come batteri gram negativi, e parassiti intracellulari obbligati.

L'emergenza della patologia infettiva da Ct in questi ultimi anni si può riferire non solo ad un aumento statistico di nuovi casi di infezione ma anche alla messa a punto di nuovi metodi di indagine diagnostica. La relativa semplicità di esecuzione di queste tecniche affiancata da una buona sensibilità e specificità ha permesso che la ricerca di Ct potesse diventare un esame di routine.

Il parassitismo intracellulare obbligato (utilizzo dell'ATP della cellula ospite) (6) e la peculiarità del ciclo di sviluppo hanno contribuito a rendere difficoltosa per molti anni la evidenziazione di Ct e conseguentemente lo studio morfologico, tassonomico ed epidemiologico di questo microorganismo.

Il ciclo vitale coinvolge l'infezione della cellula ospite mediante un processo di fagocitosi che determina l'ingestione del corpo elementare (CE), che è la forma infettante extracellulare di piccole dimensioni. All'interno del citoplasma dopo inibizione dei fagolisosomi i CE si riorganizzano e formano i corpi reticolari (CR) che si moltiplicano per scissione binaria.

Successivamente i CR si ritrasformano in CE e dopo 48-72 ore fuoriescono dalla cellula, pronti ad infettare altre cellule (Figura 1) (7,8).

Alla famiglia delle *Chlamydiaceae* appartengono la specie: *Chlamydia trachomatis* e la specie *Chlamydia psittaci* riconosciute da tempo; mentre recente è la proposta di introdurre una terza specie *Chlamydia pneumoniae* (Cp), prima denominata ceppo TWAR (9).

La specie *Chlamydia trachomatis*, patogena esclusivamente per l'uomo, è responsabile di diversi quadri patologici dell'adulto e del bambino (tabella 1).

La specie *Chlamydia psittaci* è invece patogena quasi esclusivamente per gli animali (pappagalli, altri uccelli non psittaciformi, pecore, ecc.) e solo occasionalmente per l'uomo nel quale può provocare una zoonosi (ornitosi e psittacosi) in seguito all'esposizione ad escrementi infetti, con sintomatologia respiratoria o sistemica (tabella 1) (10).

La specie *Chlamydia pneumoniae*, introdotta solo recentemente dopo lo studio approfondito della morfologia ultrastrutturale dei CE e del DNA nella sua composizione genetica (11), è patogena esclusivamente per l'uomo ed è responsabile nell'adulto e nel bambino di patologie dell'apparato respiratorio (12).

Metodi di diagnosi

La diagnostica citologica dotata di scarsa sensibilità (13) è stata per lunghi anni l'unica alternativa al metodo culturale ottenuto dapprima nel sacco vitellino di uova embrionate di pollo e poi in cellule epiteliali (14,15,16).

Solamente nell'ultimo decennio l'introduzione di anticorpi poli o monoclonali specifici diretti contro l'antigene ha permesso una diagnostica semplice e affidabile.

Questi sistemi chiamati anche «sistemi rapidi» hanno tempi tecnici di risposta di poche ore, ed inoltre sono dotati di buona sensibilità e specificità (comprese fra il 70 e il 100%).

Il loro utilizzo molto diffuso ha sicuramente contribuito ad approfondire la conoscenza degli aspetti epidemiologici di questa particolare infezione, e a delineare in modo più preciso la patologia indotta da Ct (17,18,19).

È doveroso un accenno alle metodiche di ibridizzazione in situ che utilizzano il DNA plasmidico, il loro costo elevato e la scarsa sensibilità, nonostante la specificità sia del 100%, ne limitano per ora la diffusione (20); la recente acquisizione della tecnica della Polymerase Chain Reaction, potrà in futuro aumentare la sensibilità e di conseguenza il loro utilizzo.

Le metodiche oggi maggiormente impiegate sono la metodica di immunofluorescenza (IF) e quella immunoenzimatica (IE). La raccolta del materiale da saggiare è forse il momento più critico di entrambe le procedure, è infatti molto importante che il prelievo assicuri un buon numero di cellule da testare.

Nel sospetto di congiuntivite da Ct si deve operare un raschiamento della rima palpebrale inferiore, per esempio sfregando con un tampone, in seguito raccogliere le cellule con il tampone stesso e procedere secondo le modalità richieste dalla metodica impiegata (Tabella 2).

Nell'ipotesi di un sospetto di polmonite da Ct l'aspirato naso-faringeo può rappresentare un'alternativa al prelievo profondo di difficile esecuzione. In questo caso è opportuno effettuare la conferma culturale e la ricerca degli anticorpi specifici di classe IgA e IgM.

Nella metodica di IF l'anticorpo specifico legato all'isotiocianato di fluoresceina è diretto contro la principale proteina di membrana del CE (MOMP). La procedura tecnica è molto semplice, il momento più critico è rappresentato dalla lettura al microscopio a fluorescenza, infatti l'interpretazione del risultato è soggettiva e legata all'esperienza dell'operatore, che deve per altro valutare l'idoneità del preparato e di conseguenza del prelievo.

La metodica IE consente una lettura oggettiva, ma d'altro canto non dà la possibilità di osservare microscopicamente l'attendibilità del campione in esame.

Le due metodiche sono sensibili e specifiche e l'impiego dell'una o dell'altra è legato alle esigenze dei singoli reparti e al numero di campioni da saggiare; anche se, secondo la nostra esperienza la IF sembra dare maggiori garanzie di specificità.

Nello studio della resistenza di questo microrganismo ai diversi chemioantibiotici, la metodica culturale è l'unico sistema utilizzabile.

La ricerca degli anticorpi specifici (frazioni IgG, IgA, IgM) introdotta da Wang e Grayston nel 1974 (21), è utile soprattutto nelle infezioni profonde, ma non può sostituire la ricerca diretta del microrganismo (22,23,24,25).

Per quanto riguarda CP è riportato in letteratura che gli anticorpi diret-

ti contro Ct riconoscono proteine verso CP, da qui si evince la possibilità di impiegare le metodiche commerciali che rivelano anticorpi anti Ct, per evidenziare, anche se parzialmente, anticorpi anti CP (26).

Inoltre, recentemente, è stato commercializzato un anticorpo monoclonale specifico diretto contro il CE di CP; il metodo è rapido e semplice, l'impiego del test nei prossimi mesi di studio ci darà la possibilità di valutarne la sensibilità e la specificità.

Le recenti segnalazioni in letteratura sembrano indicare questo microrganismo come un patogeno di primaria importanza; la messa a punto di queste nuove metodiche darà la possibilità di uno studio clinico e microbiologico più approfondito.

Patologia da *Chlamydia trachomatis*

Tra le due specie, senz'altro la Ct è quella più importante per la patologia pediatrica, è infatti l'agente eziologico di numerose patologie, oltre che dell'adulto, anche del bambino (1,27,28,29,30).

Il *tracoma*, conosciuto sin dai tempi più antichi, è una cheratocongiuntivite cronica, a diffusione endemica, che può portare a cecità (31). Fu la prima patologia ad essere associata all'infezione da *Chlamydia* nel 1907 da Von Prowazek (2).

È una malattia a trasmissione orizzontale diffusa in tutto il mondo ed è attualmente la patologia oculare più frequente soprattutto in Asia e in Africa (31).

La Ct è inoltre responsabile di un'altra affezione oculare: la *congiuntivite con inclusioni*, con andamento generalmente acuto o subacuto (1), secondaria alla localizzazione genitale (trasmissione genito-oculare).

Negli anni Trenta (32) fu inoltre associata all'infezione da Ct un'altra infezione, pure antichissima, a trasmissione sessuale: il *linfogranuloma venereo*. L'infezione inizia con una lesione primaria (papula o ulcera) a livello genitale, seguita da una adenopatia satellite (2° stadio) e quindi da lesioni stenose anorettali e da sintomi sistemici (stadio 3°) (32,33).

La malattia colpisce quasi esclusivamente gli adulti, ma sono stati descritti casi pediatrici secondari a contatti familiari o ad abusi sessuali (34).

Ct è stata inoltre associata alla *S. di Reiter*, caratterizzata dalla triade sintomatologica uretrite-congiuntivite-artrite, per il possibile riscontro di anticorpi specifici e per la presenza di Ct nel liquido sinoviale o nell'uretra (35,36).

La patologia che suscita attualmente il maggiore interesse è però quella a carico dell'apparato uro-genitale; infatti negli U.S.A. Ct è considerato il patogeno più frequente in questa sede (37,38), così da costituire uno dei maggiori problemi della salute pubblica.

Nell'uomo Ct è responsabile della maggior parte delle *uretriti* non gonococciche e post-gonococciche: nelle prime è stata isolata in circa il 40% dei casi (38) e nelle seconde addirittura nel 70% (38,39). Complicazioni possibili

dell'infezione uro-genitale sono poi le *epididimiti* e le *prostatiti* che possono portare alla sterilità maschile.

Nella donna l'infezione più frequente è la *cervicite*. Dal primo isolamento nel 1959 (40) i vari studi effettuati hanno dimostrato che Ct è responsabile dal 34% al 63% delle cerviciti mucopurulente (41). Frequente è l'associazione con alterazioni della cervice uterina, che molto probabilmente facilitano l'impianto di Ct per l'erosione o l'estensione dell'epitelio colonnare nelle zone normalmente coperte da epitelio squamoso (1).

L'infezione può inoltre risalire ed interessare l'endometrio e le tube, causando endometriti e salpingiti (41) con conseguente sterilità.

È inoltre possibile la semplice colonizzazione del collo dell'utero, senza manifestazioni cliniche evidenti, che varia dal 4 all'8% (42), ma che aumenta in alcune categorie, come le gravide.

Patologia pediatrica

L'infezione genitale sintomatica o asintomatica delle gravide (l'incidenza varia dal 2 al 13% a seconda delle casistiche) ha come stretta conseguenza il contagio del neonato durante il passaggio attraverso il canale del parto in circa il 50-70% dei casi (41,43,44,45). Questa trasmissione di tipo verticale può avvenire anche per via ascendente, come si verifica molto probabilmente nei nati da taglio cesareo (46) o nelle infezioni pre-natali (47). È inoltre possibile una trasmissione di tipo orizzontale da contagio con secrezioni infette o per via sessuale nei casi di bambini vittime di violenza sessuale o in seguito a rapporti sessuali negli adolescenti (48,49) (Tabella 3).

L'infezione da Ct si localizza nelle sedi in cui è presente epitelio di tipo colonnare, quale congiuntiva, polmone, orecchio, vagina e retto. Queste ultime localizzazioni non sono solo da attribuire a contagio sessuale, dal momento che è stata riscontrata Ct in vagina e retto anche nelle infezioni neonatali e non può pertanto la presenza di Ct essere considerata un marker di abuso sessuale (50), come in passato (48). È inoltre possibile la falsa positività dei tests rapidi per la contaminazione della flora fecale (51). Prima di descrivere le manifestazioni cliniche dell'infezione, è interessante considerare il rapporto parassita-ospite, unico in questo tipo di infezione dal momento che il neonato nasce con anticorpi materni, ma può ammalarsi lo stesso o, viceversa, può essere infetto, ma asintomatico.

In tale rapporto, purtroppo per ora poco studiato, da una parte abbiamo il parassita che infetta le cellule di epitelio colonnari e ne diventa parassita endocellulare obbligato con conseguente danno cellulare — ma anche senza per un processo di exocitosi (52) — e dall'altra parte l'organismo ospite che risponde con i propri meccanismi di difesa. L'immunità umorale è presente ma non è protettiva, anzi, l'unione antigene-anticorpo potrebbe, secondo Pearce (53), favorire l'infezione produttiva; l'immunità cellulare è attivamente stimolata dalla presenza di antigeni espressi sulla superficie delle cellule infette,

ma la persistenza della risposta può giocare un ruolo importante nella patogenesi, come nel tracoma o nella polmonite interstiziale (52); l'immunità aspecifica interviene attivamente con il processo di fagocitosi e, recentemente è stata evidenziata anche l'importanza del gamma-interferon, che in vitro inibisce la crescita del parassita, restringendone lo sviluppo entro i fagosomi, favorendo così le infezioni persistenti (54).

Il risultato finale dipenderà dalla interazione tra carica infettante, virulenza del parassita e risposta dell'ospite ed avremo così vari tipi di infezione: invasiva, persistente, ricorrente o cronica asintomatica, quest'ultima la più frequente (52).

La manifestazione clinica più precoce dell'infezione da Ct è la *congiuntivite*, che insorge in circa il 50-70% dei neonati infettati (55) tra il 5° e il 14° giorno di vita, mentre la congiuntivite gonococcica è più precoce e molto meno frequente (55).

È caratterizzata dalla comparsa di essudato muco-purulento, edema palpebrale, iperemia delle congiuntive, soprattutto la tarsale, con presenza di pseudomembrane.

Possono comparire follicoli congiuntivali se l'infezione persiste oltre le 6-8 settimane. Il decorso è benigno, ma è possibile una cronicizzazione; l'esito è generalmente buono, raramente residuano cicatrici congiuntivali o micropanno corneale.

La diagnosi si avvale della ricerca dell'antigene con l'immunofluorescenza, eventualmente seguita dalla conferma culturale. Importante è la modalità di prelievo, perché non è sufficiente raccogliere l'essudato, ma è necessario raschiare la congiuntiva per prelevare le cellule che contengono le inclusioni. Il movimento anticorpale nella congiuntivite può mancare (44,56,57,58). La terapia deve essere effettuata per via sistemica, perché la sola terapia locale non previene la polmonite (59).

La *polmonite* è stata osservata per la prima volta da Schachter nel 1975 (60) e descritta qualche anno dopo da Beem e Saxon (5); si manifesta in circa il 10-30% dei neonati infettati (55) ed ha pertanto un'incidenza dello 0,3-1% dei nati vivi e costituisce una delle più comuni forme di polmoniti nei primi 6 mesi di vita (dal 30 al 50% a seconda delle varie casistiche).

Le caratteristiche cliniche sono ormai ben conosciute (61) (Tabella 4).

Insorge generalmente dalla terza alla dodicesima settimana di vita, l'esordio è graduale e il decorso protratto, le condizioni generali sono quasi sempre poco compromesse, manca la febbre, caratteristica importante da tenere presente nella diagnosi differenziale.

Nel 50% dei casi è presente, o comunque è riferita nell'anamnesi, la congiuntivite; possono inoltre essere associate rinite ed otite (56,61).

La tosse è caratteristica, di tipo pertusside, ma con colpi staccati. Alla ascoltazione del torace si apprezzano rantolini fini subcrepitanti, mentre più rara è la dispnea espiratoria.

Il quadro radiologico è caratterizzato da iperespansione polmonare e infiltrati interstiziali. Gli esami di laboratorio evidenziano generalmente eosinofilia periferica e valori elevati di immunoglobuline seriche con presenza di anticorpi specifici o valori in aumento.

La terapia di prima scelta è l'eritromicina (55,61,62) (o eventualmente un altro macrolide) alla dose di 40-50 mg/Kg per almeno per due o tre settimane.

Esperienza personale

In Italia non è ancora conosciuta l'esatta incidenza della polmonite da Ct, perché sono pochi e sporadici i dati esistenti (63,64,65,66,67,68). Nel periodo gennaio 1987-gennaio 1989 (69) abbiamo pertanto cercato di valutare l'incidenza dell'infezione da Ct in bambini di età inferiore a 6 mesi ricoverati in Clinica Pediatrica I e II dell'Università di Milano per patologia delle basse vie respiratorie (broncopolmonite e bronchite dispnoizzante). La ricerca di Ct mediante metodica di immunofluorescenza diretta con anticorpi monoclonali e/o coltura su cellule McCoy è risultata positiva in 18 dei 65 lattanti indagati, pari al 28%; di questi il 22% era positivo sia a livello oculare che naso-faringeo e il 78% solo a livello naso-faringeo (Figura 2). Nei 18 lattanti positivi gli anticorpi specifici sono risultati presenti in 11 (61%). In tutti erano presenti le IgG, in 8 (73%) le IgA e in 6 (55%) le IgM entrambe, secondo alcuni autori, markers di infezione attiva (24).

La distribuzione delle tre frazioni anticorpali verso Ct è stata la seguente: 40% presenza di tutte e tre le frazioni anticorpali, 40% presenza di IgG + IgM, 20% presenza di IgG + IgA.

L'assenza in alcuni casi degli anticorpi specifici potrebbe essere imputabile in parte alla metodica, in parte ad un ritardato incremento, come si è potuto dimostrare in un nostro caso che non presentava anticorpi nella fase acuta della polmonite, ma questi erano evidenti a distanza di circa due mesi.

In nessuno dei casi negativi si è comunque avuta positività delle IgM, a dimostrazione della utilità del dosaggio che non è però sostitutivo della ricerca dell'antigene.

Anche nella nostra casistica, come segnalato in letteratura, vi è stata una netta prevalenza del sesso maschile, con il rapporto 2:1; l'età media della diagnosi di $3 \pm 1,8$ mesi. Nel 72% dei casi la febbre era assente; in 5 casi (28%) si sono verificate 1 o 2 puntate isolate. La tosse è secca, insistente, di tipo pertussoidale era presente in tutti i casi (da segnalare la negatività degli anticorpi antipertosse in tutti i casi in cui l'esame è stato effettuato). La dispnea è stata grave in 4 casi (22%), discreta in 6 (33%), modica in 8 (45%).

La congiuntivite progressiva o in atto risultava nel 39% dei casi.

Nella Figura 3 sono riassunti i principali dati clinici e di laboratorio.

I quadri radiologici sono stati, in circa la metà dei casi, quelli caratteristici della polmonite da Ct (Figura 4) con iperespansione polmonare e inte-

ressamento dell'interstizio; in un'altra metà l'iperespansione polmonare era accompagnata unicamente da una flogosi bronchiale aspecifica.

Da segnalare in 2 casi la presenza di una polmonite del lobo medio, quadro non certo caratteristico della penumopatia da Ct nonostante fosse positiva la ricerca dell'antigene e fossero presenti le IgM specifiche.

Un caso (S.M.) ha presentato un decorso particolarmente grave e prolungato (66), con persistenti alterazioni radiologiche a distanza di molti mesi. In considerazione pertanto, sia dell'incidenza (28%), sia dei quadri clinici e radiologici non sempre tipici, riteniamo che la ricerca di Ct debba essere eseguita in tutti i lattanti al disotto dei 6 mesi che presentino patologia delle basse vie respiratorie.

Inoltre, poiché viene riportata in letteratura l'importanza di Ct come causa di patologia respiratoria recidivante o cronica (70,71), abbiamo eseguito la ricerca di Ct anche in bambini di età superiore a 6 mesi, che avevano presentato patologia respiratoria recidivante (ripetuti episodi di bronchite e broncopolmonite). Su 18 bambini esaminati, di età compresa fra 6 e 20 mesi, 3 sono risultati positivi.

Diagnosticare una pneumopatia da Ct oltre i 6 mesi di età ci pone il problema se siamo di fronte ad una infezione persistente, contratta alla nascita, o se il contagio sia stato successivo e se sia pertanto possibile una trasmissione per via aerogena.

Una risposta a questa domanda potrebbe venire dalla recente scoperta di un nuovo ceppo di Chlamydia.

Patologia da ceppo TWAR

Nel 1955 per la prima volta fu isolato dalla congiuntiva di un bambino tracomatoso di Taiwan un nuovo ceppo di Chlamydia, denominato TW 183 e ritenuto all'inizio appartenente alla specie trachomatis, ma in seguito le caratteristiche morfologiche delle inclusioni (glicogeno-negative) lo fecero ascrivere, almeno temporaneamente, alla specie psittaci. Il secondo ceppo fu isolato quasi contemporaneamente a Londra dalla congiuntiva di un bambino tracomatoso iraniano e denominato ceppo IOL207 e sempre a Londra nel 1980 fu riscontrata la presenza di anticorpi contro questo ceppo nel 19% di un gruppo di donatori di sangue (72).

Alcuni anni dopo fu isolato da Grayston (73) un ceppo analogo (AR39) dal secreto nasofaringeo di studenti della Università di Washington con infezioni respiratorie acute, fu quindi coniato l'acronimo TWAR (TW per Taiwan e AR acute respiratory).

Studi retrospettivi finlandesi (74) su una epidemia di polmoniti di media gravità hanno poi dimostrato la presenza di anticorpi diretti contro questo ceppo, in alta percentuale.

Attualmente (9,75), il ceppo TWAR, come abbiamo già detto, è ritenuto appartenere ad una terza specie di Chlamydia denominata *C. pneumoniae*,

agente eziologico di infezioni respiratorie acute e soprattutto di una broncopolmonite atipica che avrebbe una incidenza del 5-10% e sia per la epidemiologia che per le caratteristiche cliniche presenta notevoli somiglianze con la broncopolmonite da *Mycoplasma pneumoniae*, (tabella 5) e avrebbe notevole importanza anche in età pediatrica (76).

La diagnosi è attualmente basata solo su ricerche sierologiche, essendo per ora molto limitata la possibilità della ricerca dell'antigene o della coltura.

È possibile comunque la reazione crociata con gli altri sierotipi (26). In Italia esistono attualmente dati sierologici solo su adulti (77).

Per quanto riguarda la terapia l'eritromicina e le tetracicline sono i farmaci più attivi; il trattamento deve essere prolungato per almeno tre settimane e, se non ci sono controindicazioni, le tetracicline sono preferibili (75).

Può essere necessario più di un ciclo di terapia per l'eradicazione dell'infezione.

Conclusioni

L'importanza delle clamidie è andata progressivamente aumentando in questi ultimi anni. Oltre ad essere l'agente causale di malattie conosciute da secoli come il tracoma o il linfogranuloma venereo, è infatti responsabile di patologie, individuate solo recentemente, ma con enorme diffusione. Le clamidie sono ormai ritenute una delle cause più frequenti di patologia urogenitale nell'uomo e nella donna e, in età pediatrica, della congiuntivite del neonato. Fino a pochi anni fa considerate responsabili solo di forme respiratorie dei primi 6 mesi di vita, stanno attualmente assumendo un ruolo di primaria importanza anche nella patologia respiratoria in epoche successive.

È possibile che lo spettro di patologia attribuibile alle clamidie vada progressivamente aumentando. Per esempio recentemente è stato ipotizzato un ruolo delle clamidie nell'infarto miocardico (78) e noi stessi ne abbiamo osservato la presenza nelle uveiti in età pediatrica. Riteniamo pertanto che sia molto importante tenere questo patogeno emergente sotto stretta sorveglianza e soprattutto studiare il rapporto che intercorre con l'ospite infettato per capire meglio il meccanismo patogenetico dell'infezione.

Fig. 1 - Ciclo di sviluppo

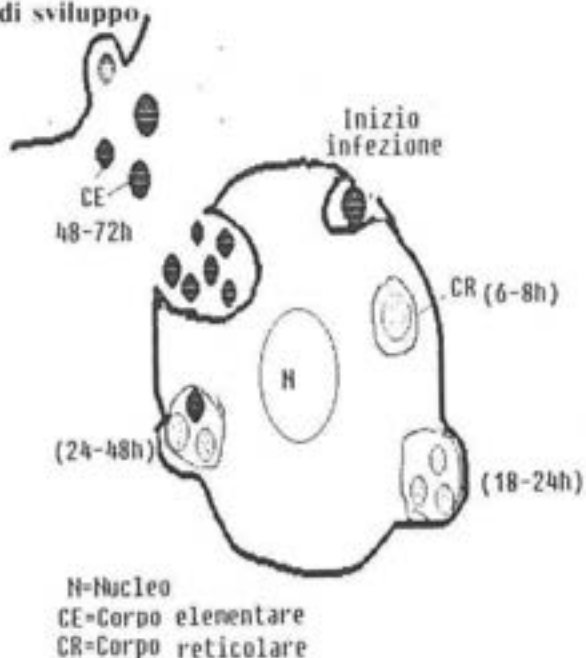
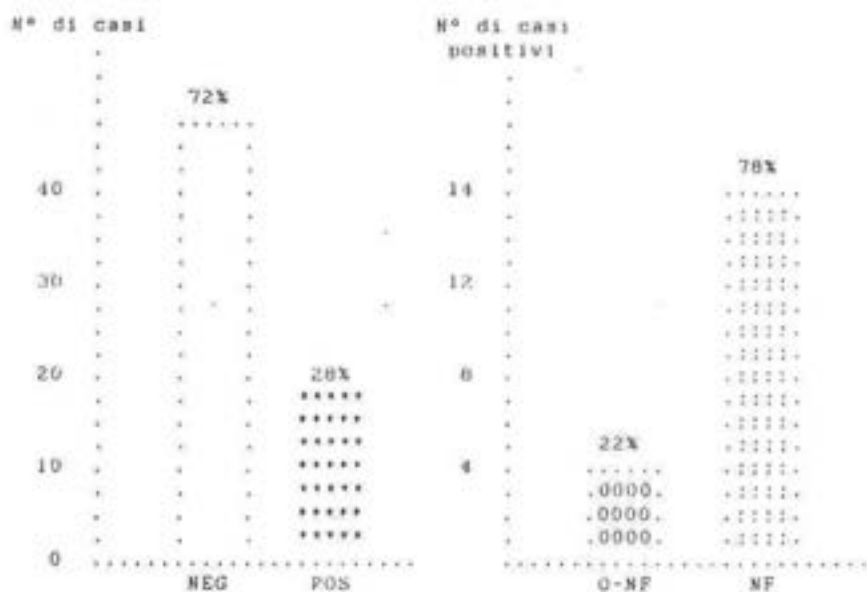


Fig. 2 - Percentuale di positività per *Chlamydia trachomatis* in 65 lattanti, di età inferiore a 6 mesi, con patologia respiratoria



O = tampone oculare
NF = tampone nasale e faringeo

Fig. 3 - Principali dati clinici e di laboratorio in 18 lattanti (12M, 6F), di età media $3 \pm 1,8$ mesi, con infezione respiratoria da *Chlamydia trachomatis*

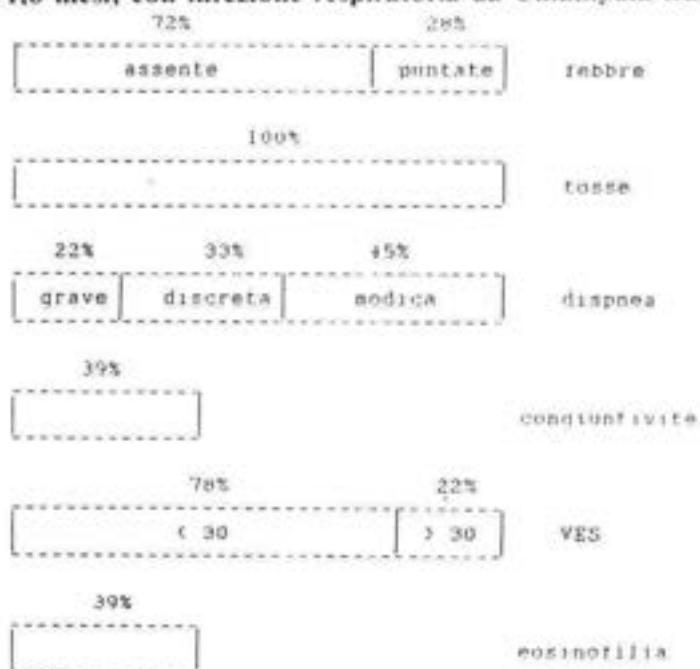
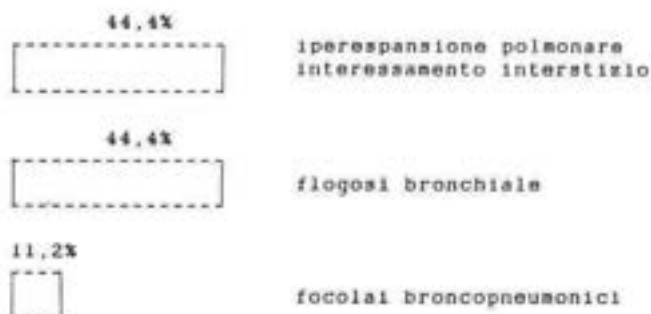


Fig. 4 - Quadri radiologici in 18 lattanti con infezione respiratoria da *Chlamydia Trachomatis*



Tab. 1 - Infezioni causate dalla famiglia delle *Chlamydiaceae*

SPECIE	AGENTE CAUSALE DI	TRASMISSIONE
<i>C. tracomatis</i>	tracoma infezione uro-genitale congiuntivite/polmonite linfogranuloma venereo	orizzontale sessuale verticale sessuale
<i>C. psittaci</i>	psittacosi/ornitosi	orizzontale (zoonosi)
<i>C. pneumoniae</i> (?)	polmonite	orizzontale

Tab. 2 - Modalità di raccolta e conservazione del prelievo nella metodica di Immunofluorescenza e in quella Immunoenzimatica

IF	IE
Deposare il materiale su un vetrino per fluorescenza Asciugare all'aria Fissare le cellule con acetone Conservare a -20°C fino alla esecuzione del test (entro 1-2 mesi)	Immergere il materiale in soluzione tampone apposta Stemperare nella soluzione Estrarre il tampone di prelievo Conservare a $+4^{\circ}\text{C}$ fino alla esecuzione del test (entro 7 giorni)

Tab. 3 - *Chlamydia Trachomatis* in pediatria

TRASMISSIONE	Verticale — canale del parto — ascendente Orizzontale — secrezioni infette — sessuale
LOCALIZZAZIONI	— occhio — polmone — orecchio — vagina — retto

Tab. 4 - Polmonite da Chlamydia Trachomatis

INCIDENZA

- 0,3-1% dei nati vivi
- 30-50% delle polmoniti nei primi 6 mesi di vita

INSORGENZA

- 3-12 settimane di vita

QUADRO CLINICO

- Esordio graduale, decorso protratto
- Condizioni generali poco compromesse
- Assenza di febbre
- Congiuntivite pregressa o in atto (50%)
- Tosse pertussioide (colpi staccati)
- Rantoli crepitanti, più rara dispnea espiratoria

QUADRO RADIOLOGICO

- Iperespansione polmonare
- Infiltrati interstiziali

ESAMI DI LABORATORIO

- Eosinofilia periferica
- Immunoglobuline seriche elevate
- Ac specifici presenti o in aumento

TERAPIA

- Macrolidi 50 mg/Kg/die per 2-3 settimane

Tab. 5 - Broncopolmonite da Chlamydia ceppo TWAR

INCIDENZA

- 5-10% di tutte le broncopolmoniti
- nel 25-45% della popolazione mondiale presenza di Ac specifici (dai 3-5 anni di età)

TRASMISSIONE

- Interumana, senza animali intermediari

QUADRO CLINICO

- Esordio insidioso, decorso prolungato con ricadute
- Condizioni generali non compromesse
- Febbre non elevata
- Tosse persistente con obiettività toracica scarsa
- Interessamento frequente delle vie aeree superiori

QUADRO RADIOLOGICO

- Infiltrati circoscritti interessanti un lobo

ESAMI DI LABORATORIO

- Aumento VES e PCR, non leucocitosi
- Marcato incremento IgM specifiche
- Ritardato incremento IgG specifiche

TERAPIA

- Tetracicline: 2 g/die per 10 giorni
1 g/die per 20 giorni

BIBLIOGRAFIA

1. Schachter J.: Chlamydial infections. *N. Engl. J. Med.* 1978, 298: 428-435, 490-495, 540-549.
2. Halberstaedter L., von Prowazek S.: Zur Aetiologie des Trachoms. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1907, 32: 1285-1287.
3. Lindner K.: Gonoblennorrhoe, Einschlussblennorrhoe, und Trachoma. *Graefes Arch. Ophthalmol.* 1911, 78: 380-386.
4. Jones B.R., Al-Hussaini M.K., Dunlop E.M.C.: Genital infection in association with TRIC virus infection of the eye. I. Isolation of virus from urethra, cervix, and eye: preliminary report. *Br. J. Vener. Dis.* 1964, 40: 19-24.
5. Beem M.O., Saxon E.: Respiratory-tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with chlamydia trachomatis. *N. Engl. J. Med.* 1977, 296: 306-319.
6. Moulder, J.W.: The relation of the psittacosis group (chlamydiae) to bacteria and viruses. *Ann. Rev. Microbiol.* 1966, 20: 107-130.
7. Byrne G.L., Moulder J.W.: Parasite-specified phagocytosis of Chlamydia psittaci and Chlamydia trachomatis by L. and HeLa cells-Infect. Immun. 1978, 19: 598-606.
8. Levy N.J.: Wheat germ agglutinin blockage of chlamydial attachment sites: Antagonism by N-Acetyl-D-glycosamine. *Infect. Immun.* 1979, 25: 946-953.
9. Grayston J.T., Kuo C.C., Campbell L.A., et al.: Chlamydia pneumoniae sp. nov. for Chlamydia strain TWAR. *International Journal of Systematic Bacteriology.* 1989, 39: 88-90.
10. Friis R.R.: Interaction of L cells and Chlamydia psittaci: entry of the parasite and host response to its development. *J. Bacteriol.* 1972, 110: 706-721.
11. Grayston J.T., Wang S.P., Kuo C.C., et. al.: Current knowledge on Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, an important cause of Pneumonia and other acute respiratory diseases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1989, 8: 191-202.
12. Grayston J.T., Mordhorst C.H., Bruu A.L., Vene S. and Wang S.P.: Country wide epidemics of Chlamydia pneumoniae strain TWAR in Scandinavia 1981-1983. *J. Infect. Dis.* 1989, 159: 1111-1114.
13. Leopardi O., Garlaschi M.C., Magliano E.M.: Cytological, immunocytological and serological diagnosis of Chlamydia trachomatis cervicitis. The cervix. 1983, 1: 145-154.
14. Gordon F.B., Harper I.A., Quan A.L., et al.: Detection of Chlamydia (Bedsonia) in certain infections of man. I. laboratory procedures: comparison of yolk sac and cell culture for detection and isolation. *J. Infect. Dis.* 1969, 120: 451-462.
15. Ripa K.T. and Mardh P.A.: Cultivation of Chlamydia trachomatis in cycloheximide-treated Mc Coy cells. *J. Clin. Microbiol.* 1977, 6: 328-331.
16. Mahony J.B., Chernesky A.: Effect of Swab Type and storage temperature on the isolation of Chlamydia trachomatis from clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 1985, 22: 865-867.
17. Nowinski R.C., Tam M.R., Goldstein L.C., et al.: Monoclonal antibody for diagnosis of infections in humans. *Science.* 1983, 219: 637-644.
18. Taylor Robinson D., Thomas B.J., Osborn M.F.: Evaluation of enzyme immunoassay (Chlamydiazyme) for detecting Chlamydia trachomatis in genital tract specimens. *J. Clin. Pathol.* 1987, 40: 194-199.
19. Lipkin E.S., Moncada J.V., Shafer M.A., et alt.: Comparison of Monoclonal antibody staining and culture in diagnosing cervical Chlamydial infection. *J. Clin. Microbiol.* 1986, 23: 114-117.
20. Horn J.E., Hammer M.L., Falkow S., et al.: Detection of Chlamydia trachomatis in tissue culture and cervical scrapings by in situ DNA hybridization. *J. Infect. Dis.* 1986, 153: 1155-1159.

21. Wang S.P. and Grayston J.T.: Human serology in Chlamydia trachomatis infection with micro-immunofluorescence. *J. Infect. Dis.* 1974, 130: 388-397.
22. Catalan F., Khoury B., Doulé D., et al.: Evaluation dun technique immunoenzimatique pour la recherche des anticorps anti-Chlamydiens seriques. *Feuillets de Biologie.* 1984, 25: 27-33.
23. Cevenini R., Sarov I., Rumpianesi F., et al.: Serum specific IgA antibody to Chlamydia trachomatis in patients with Chlamydial infections detected by ELISA and an immunofluorescence test. *J. Clin. Pathol.* 1984, 37: 686-691.
24. Clerici Bagozzi D., Garlaschi M.C., Varotto F., et al.: Infezioni da Chlamydia trachomatis in neonatologia: eradicazione e titolo anticorpale. *Riv. Ital. Ped.* 1988, 14 (suppl.): 138.
25. Puolakkainen M., Saikku P., Leinonen M., et al.: Chlamydial Pneumonitis and its serodiagnosis in infants. *J. Infect. Dis.* 1984, 149: 598-604.
26. Campbell L.A., Kuo C.C., Wang S.P., Grayston J.T.: Serological response to Chlamydia pneumoniae Infection. *J. Clin. Microbiol.* 1990, 28: 1261-1264.
27. Lumicao G.G., Heggie A.D.: Chlamydial infections. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1979, 26: 269-282.
28. Landany S., Sarov I.: Recent advances in Chlamydia trachomatis. *Eur. J. Epidemiol.*, 1985, 1: 235-256.
29. Grayston J.T., Wang S.P.: New knowledge of chlamydiae and the diseases they cause. *J. Infect. Dis.*, 1975, 132: 87-105.
30. Midulla M., Cevenini R.: Patologie da Clamidia. *Riv. Ital. Ped.*, 1981, 7: 407-416.
31. Darougar S., Jones B.R.: Trachoma. *Brit. Med. Bull.*, 1983, 39: 117-122.
32. Hellerström S., Wassen E.: Meningo-enzephalistische Veränderungen bei Affen nach intracerebraler Impfung mit Lymphogranuloma inguinale. *Proceeding: Septième Congrès International de dermatologie et de Syphillographie Copenhagen, 1930*, pp. 1147-1151.
33. Schachter J., Osoba A.O.: Lymphogranuloma venereum. *Brit. Med. Bull.*, 1983, 39: 151-154.
34. Wilfert C., Gutman L.: Chlamydial infections. In: *Textbook of pediatric infectious disease.* Feigin-Cherry Eds., Philadelphia, WB Saunders Co., 1987, pp. 1867-1877.
35. Amor B.A.: Chlamydia and Reiter's syndrome. *Brit. J. Rheumatol.*, 1983, 22 (suppl. 2): 156-160.
36. Keat A., Thomas B.J., Taylor-Robinson D.: Chlamydial infection in the aetiology of arthritis. *Br. Med. Bull.*, 1983, 39: 169-174.
37. Schachter J., Hanna L., Hill E.C. et al.: Are chlamydial infections the most prevalent venereal disease? *JAMA*, 1975, 231: 1252-1255.
38. Holmes K.K., Handsfield H.H., Wang S.P. et al.: Etiology of nongonococcal urethritis. *N. Engl. J. Med.* 1975, 29: 1199-1205.
39. Richmond S.J., Hilton A.L., Clarke S.K.R.: Chlamydial infection: role of Chlamydia subgroup A in non-gonococcal and post-gonococcal urethritis *Br. J. Ven. Dis.*, 1972, 2, 575-577.
40. Jones B.R., Collier L.H., Smith C.: Isolation of virus from inclusion blenorrea. *Lancet*, 1959, 1: 902-905.
41. Sweet R.L., Schachter J., Landers D.V.: Chlamydial infections in obstetrics and Gynecology. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1983, 26: 143-164.
42. Burns D.C., Darougar S., Thin R.N., et al.: Isolation of chlamydia from women attending a clinic for sexually transmitted disease. *Br. J. Vener. Dis.*, 1975, 51: 314-318.
43. Schachter J., Holt J., Goodner E., et al.: Prospective study of Chlamydial infection in neonates. *Lancet*, 1979, II: 377-379.
44. Frommel G.T., Rothengher G., Wang S.P., et al.: Chlamydial infection of mothers and their infants. *J. Pediatr.*, 1979, 95: 28-32.

45. Heggie A.D., Lumicao G.G., Stuart L.A. et al.: Chlamydia trachomatis infections in mothers and infants. *Am. J. Child.*, 1981, 135: 507-511.
46. Givner L., Rennels H.B., Woodward C.L. et al.: Chlamydia trachomatis infections in infant delivered by cesarean section. *Pediatrics*, 1975, 68: 420-421.
47. Mardh P.A., Johansson P.J.H., Svenningsen N.: Intrauterine lung infection with Chlamydia trachomatis in a premature infant. *Acta Paediatr. Scand.*, 1984, 73: 569-572.
48. Retting P.J. Pediatric genital infection with Chlamydia trachomatis statistically nonsignificant, but clinically important. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1984, 3: 95-96.
49. Evans D.L., Demetrion E., Shalaby H., et al.: Detection of chlamydia trachomatis in adolescent females using direct immunofluorescence. *Clin. Pediatr.*, 1988, 27: 223-228.
50. Hammerschlag M.R.: Chlamydia and suspect sexual abuse: *Pediatrics*, 1988, 81: 600-601.
51. Hammerschlag M.R., Rettig P.J., Schields M.E.: False positive results with the use of chlamydial antigen detection tests in the evaluation of suspected sexual abuse in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1988, 7:11-14.
52. Todd W.J., Caldwell H.D.: The interaction of chlamydia trachomatis with host cells: ultrastructural studies of the mechanism of release of a biovar II strain from HeLa 229 cells. *J. Infect. Dis.*, 1985, 151: 1037-1044.
53. Pearce J.H.: Chlamydial invasion mechanism: implications for parasite growth and host restraint. In: *Proceedings of the European Society for Chlamydia Research-1988-Esculapio Bologna*, pp. 109-112.
54. Byrne J.I., Williams D.M., Schobert C.S. et al.: Persistent infections and the immune response to chlamidia. In: *Proceedings of the European Society for Chlamydia Research-1988-Esculapio Bologna*, pp. 113-116.
55. Rettig P.J.: Infections due to Chlamydia trachomatis from infancy to adolescence. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1986, 5: 449-457.
56. Schachter J., Grossman M., Azimi P.H.: Serology of Chlamydia trachomatis in infants. *J. Infect. Dis.*, 1982, 146: 530-535.
57. Sandstrom I., Kallings I., Melen B.: Neonatal chlamydial conjunctivitis *Acta Paediatr. Scand.*, 1988, 77: 207-213.
58. Garlaschi M.C., Magnabosco G., Varotto F. et al.: Congiuntivite da Chlamydia trachomatis nel neonato: incidenza e risposta anticorpale specifica. *Atti 17° Congresso Associazione Microbiologi Clinici Italiani Rimini 1988*.
59. Rettig P.J.: Chlamydial infections in pediatrics: diagnostic and therapeutic considerations. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1986, 5: 158-162.
60. Schachter J., Lum L., Gooding C.A. et al.: Pneumonitis following inclusion blennorrhoea. *J. Pediatr.*, 1975, 87: 779-780.
61. Tipple M.A., Beem M.O., Saxon E.M.: Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with Chlamydia trachomatis infection in infant less than 6 months of age. *Pediatrics*, 1979, 63: 192-197.
62. Beem M.O., Saxon B.S., Tipple M.A.: Treatment of chlamydial pneumonia of infancy. *Pediatrics*, 1979, 63: 198-203.
63. Pietrogrande M.C., Plebani A.M., Bardare M.: Patologia polmonare da clamidie. *Atti del 16° corso di aggiornamento Società Lombarda di Pediatria Milano 1983*, pp. 25-27.
64. Sollecito D., Midulla M., Medici A. et al.: Chlamydial pneumonia in italian infants less than six months of age In: *Proceedings of the European Society for Chlamydia Research-1988 Esculapio Bologna*, pag. 200.
65. Clerici D., Garlaschi C., Varotto F., Marini A., Scaglione F., Frascini F.: Miocamycin in Chlamydia trachomatis infections in neonatology: clinical results, pharmacokinetics and microbiological evaluation. *J. of Chemother.*, 1989, (suppl. 4), 583-585.
66. Pietrogrande M.C., Garlaschi M.C., Varotto F., Barbaccia P.: Chlamydial pneumonia-Report of two cases with severe involvement. In: *Proceedings of the European Society*

- for Chlamydia Research-1988, Esculapio Bologna, pag. 203.
67. Midulla M., Sollecito D., Rossi D., Bavastrelli M., Salzano M., Medici A.: Infezione da *Chlamydia trachomatis* in 100 casi pediatrici (1984-1989). *Riv. Ital. Pediatr.* 1990, 16: 700-709.
 68. Barberi I., Salpietro D.C., Bisignano G.: Infezioni da *Chlamydia* in età pediatrica. *Riv., Inf. Ped.*, 1990, 5,1: 41-49.
 69. Pietrogrande M.C., Garlaschi M.C., Varotto F.: Una patologia emergente: le infezioni da *chlamydia species* in pediatria. *Riv. Inf. Ped.*, 1989, 3 495-645.
 70. Harrison H.R., Taussig L.M., Fulginiti V.A.: *Chlamydia trachomatis* and chronic respiratory disease in childhood. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1982, 1: 29-33.
 71. Weiss S.G., Newcomb R.W., Beem M.O.: Pulmonary assessment of children after chlamydial pneumonia of infancy. *J. Pediatr.*, 1986, 108: 659-664.
 72. Darougar S., Forsey T., Brewerton D.A. et al.: Prevalence of antichlamydial antibody in London blood donors. *Br. J. Vener. Dis.*, 1980, 56: 404-407.
 73. Grayston J.T., Kuo C., Wang S. et al.: A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315: 161-168.
 74. Saikku P., Wang S.P., Kleemola M., et al.: An epidemic of mild pneumonia due to an unusual strain of *chlamydia psittaci*. *J. Infect. Dis.*, 1985, 151: 832-839.
 75. Grayston J.T., Campbell L.A., Kuo C.C., Mordhorst C.H., Saikku P., Thom D.H., Wang S.P.: A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J. Infect. Dis.*, 1990, 161: 618-625.
 76. Harrison H.B., Magder L.S., Boyce W.T.: Acute *Chlamydia trachomatis* respiratory infection in Childhood. *A.D.J.C.*, 1986, 140: 1068-1071.
 77. Magliano E.M., Chiodo F., Pozzoli R., Blasi F., Fasoli A.: Un nuovo agente di infezione del tratto respiratorio: *Chlamydia pneumoniae*. Studio siero epidemiologico preliminare sulla prevalenza di anticorpi in soggetti affetti da patologie respiratorie croniche e in un gruppo controllo. *Microbiologia Medica*, 1990, 5: 173-174.
 78. Saikku P., Mattila K., Nieminen M.S., Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988, II: 983-985.

INDICAZIONI NON CONVENZIONALI ALLA TERAPIA CON ORMONE SOMATOTROPO

GIANNI BONA

*Clinica Pediatrica dell'Università di Torino
Sede di Novara*

Anche se non esistono dubbi che le vere qualità dell'uomo prescindono dalla sua statura, è certamente vero che la società attuale privilegia l'esteriorità e che un gradevole aspetto fisico costituisce spesso la premessa indispensabile per il successo in molte attività umane.

Da qui la richiesta crescente di interventi, a tutti i livelli, per correggere difetti del corpo, di cui la statura è certo il più appariscente e quello che più si impone anche nei contatti sociali più fugaci.

Da qui l'aspirazione, si può dire di tutti, ad essere più alti e la richiesta di cure da parte dei più piccoli per aumentare la loro statura.

Parallelamente a queste considerazioni di ordine sociale, va ricordato che, a partire dal 1985 è possibile disporre, in quantità pressoché illimitata, dell'ormone della crescita umano ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante (rGH); pertanto, 33 anni dopo che Raben propose il GH estrattivo nella terapia del Nanismo Ipofisario, che rimane l'unica vera indicazione all'uso di questo ormone, codificata ed eticamente ineccepibile, sono andate aggiungendosi nuove possibilità ed indicazioni terapeutiche, sulla base di evidenze sperimentali e cliniche, con una relativa analogia al cammino del cortisolo, nato come farmaco essenziale nella patologia del surrene, ma che ha visto poi estendersi il suo campo forse più rilevante di impiego a patologie extra-surrenaliche.

Non deve quindi troppo sorprendere, alla luce di quanto prima affermato, che siano andate comparando negli ultimi cinque anni esperienze relative a impieghi non convenzionali del GH, non solo in diverse forme di bassa statura di origine non endocrina, ma anche in condizioni che nulla hanno a che fare con la bassa statura quali infertilità o invecchiamento, per non parlare poi di quell'impiego che non esito a definire aberrante, volto allo scopo di migliorare il rendimento atletico attraverso l'aumento delle masse muscolari, tuttora sfuggente ad ogni forma di controllo antidoping e, pare, molto in uso presso Società sportive di molti Paesi.

Senza addentrarmi in problemi assai delicati e per restare nel tema affidatomi, mi limiterò a trattare delle odierne possibilità di impiego «non convenzionali» del GH ricombinante nella terapia dei difetti di crescita, in quelle condizioni cioè che vengono definite «non classiche» e comprendono un numero piuttosto ampio e tuttora in estensione di condizioni morbose caratterizzate da bassa statura, senza una documentata carenza di secrezione di GH,

valutata con i test farmacologici.

Naturalmente va ricordato che la possibilità di impiego dell'rGH in questi pazienti, alla luce della legislazione vigente attualmente in Italia e in molti altri Paesi, è riservata alla sperimentazione clinica (ad eccezione dei soggetti con disgenesi gonadica, con disfunzione neurosecretoria e, in termini estensivi, deisoggetti normosecretori ma con deficit dell'attività biologica dell'ormone); inoltre essa pone una serie di interrogativi al momento non ancora risolti e che riguardano: quali bambini di bassa statura possono beneficiare di tale trattamento, come poter valutare a breve e lungo termine l'efficacia di tale terapia, come condurre il trattamento per ottenere i massimi risultati possibili e, non ultimo, quali sono i rischi potenziali.

Cercherò di dare una risposta a questi interrogativi, alla luce della letteratura più recente, anche se per ora ci si deve accontentare di dati parziali, che devono quindi ancora una volta invitare alla massima prudenza.

Quali sono i bambini da ammettere al trattamento

Alla luce di quanto affermato da Clayton e coll. secondo cui la diagnosi di carenza di GH è scorretta in almeno il 25% dei casi e da Cacciari che sostiene che lo stesso test farmacologico eseguito in giorni diversi può fornire risposte assolutamente contraddittorie, si potrebbe concordare con Bercu quando afferma che una bassa statura al di sotto delle 3 DS per l'età, una ritardata maturazione ossea in presenza di risposta normale ai test farmacologici e normale secrezione integrata di GH suggerirebbero almeno 6 mesi di terapia con rGH: un incremento di almeno 2 cm/anno rispetto al periodo pre-trattamento sarebbe da considerare soddisfacente.

Se tale criterio «ex iuvantibus» in linea teorica potrebbe essere accettabile, tuttavia è chiaro che certe categorie devono essere escluse da tale definizione: tutti i bambini con una età ossea troppo avanzata per poter sperare in un beneficio reale del trattamento (EO > 14 anni per i maschi e > 12 anni per le femmine), i soggetti con resistenza periferica al GH per anomalia costituzionale della cartilagine (acondroplasia), anche se in alcuni casi sono stati tentati trattamenti con scarso risultato, o per anomalie recettoriali come nel nanismo di Laron.

All'interno di questa vasta popolazione di bambini piccoli è necessario definire alcune categorie al fine di meglio analizzare i risultati; nella tabella 1 sono indicati i principali gruppi di basse stature oggetto di tentativi terapeutici.

Tab. 1 - Cause non convenzionali di bassa statura e terapia con rGH

-
- DISFUNZIONE NEUROSECRETORIA
 - DISGENESIE GONADICHE (S. DI TURNER, S. DI NOONAN)
 - SINDROMI DISMORFICHE E/O GENETICHE (S. DI SILVER-RUSSELL, S. DI WILLIAMS)
 - BASSA STATURA FAMILIARE
 - RITARDO COSTITUZIONALE DI CRESCITA E PUBERTÀ
 - RITARDO INTRAUTERINO DI CRESCITA (IUGR)
 - MALATTIE DELLE CARTILAGINI E DELLE OSSA
 - PUBERTÀ PRECOCE
 - SINDROME ADRENOGENITALE CONGENITA
 - PATOLOGIE CRONICHE CARDIACHE, EMOPOIETICHE, RENALI, POLMONARI
-

Come valutare l'efficacia del trattamento

Come si può evincere dalla tabella le condizioni di impiego con convenzionali del GH nelle basse stature sono molto numerose e non per tutte è stata dimostrata una reale efficacia del trattamento alla luce dei dati attuali.

Naturalmente l'obiettivo del trattamento è l'efficacia a lungo termine; il GH permette di migliorare la statura definitiva dei bambini trattati? Tutti i trattamenti in corso sono ancora di inizio troppo recente per dare una risposta a questa questione fondamentale. Attualmente non è stata ancora pubblicata nessuna casistica comprendente le stature definitive.

L'efficacia a breve termine è molto più facile da dimostrare perché consiste nell'ottenere un aumento significativo della velocità di crescita senza un aumento parallelo della velocità di maturazione ossea. Una tale efficacia è già stata dimostrata con certezza oltre che nella Disfunzione Neurosecretoria, dove è intuitivo un buon risultato della terapia, nella sindrome di Turner, negli IUGR, nelle insufficienze renali croniche, in quelle forme di bassa statura definite come «Varianti normali del processo di crescita» o «Short normal» vale a dire le basse stature familiari e i ritardi costituzionali di crescita e pubertà e in altri gruppi meno omogenei sottoposti a terapia.

In ogni caso ciò che manca sono gruppi di controllo randomizzati, indispensabili per valutazioni a lungo termine specie per quanto concerne il picco di crescita puberale, nella sua epoca di comparsa, nelle sue dimensioni e nella sua durata.

Condotta del trattamento

Il modello di trattamento impiegato nei difetti «classici» di GH non può sempre valere per le indicazioni non convenzionali; in particolare si può af-

fermare, d'accordo con Chaussain, che per ottenere un effetto identico sulla velocità di crescita, nelle basse stature non endocrine bisogna utilizzare dosi circa doppie rispetto a quelle impiegate nelle forme classiche. Si arriva quindi a dosi pari a 30 UI/mq/settimana o 1,2 UI/Kg/settimana.

Inoltre l'effetto del trattamento diminuisce in funzione del tempo, come già era stato dimostrato negli ipopituitarismi; si pone quindi la necessità di aumento della dose specie nel secondo anno di terapia.

Infine, al contrario dei fattori precedenti che condizionano tutti l'efficacia del trattamento, almeno nel corso dei primi anni l'etiologia non influenza la risposta all'ormone della crescita: S. di Turner, IUGR e basse stature familiari studiate insieme da Chaussain non hanno mostrato differenze significative di velocità di crescita, a parità di dose.

Rischi potenziali

La preparazione biosintetica di GH ha messo al riparo dal rischio principale di complicanze legate al GH estrattivo: la S. di Creutzfeld-Jacob, dovuta peraltro alla preparazione e non alla natura dell'ormone stesso. La preparazione ricombinante con il suo alto grado di purificazione ha anche eliminato gli incidenti renali secondari a contaminanti proteici.

Allo stesso modo il rischio di determinare la produzione di anticorpi risulta minore per l'rGH, anche se in realtà ciò non influenza l'efficacia del trattamento.

Le tre complicanze più temibili legate alla terapia con rGH sono però costituite dal rischio di acromegalia, dal rischiodiabetogeno e dal rischio di leucemia acuta.

Per quanto concerne la prima, studi ormai numerosi anche in soggetti non carenti di GH e sottoposti a dosi molto elevate per almeno 2 anni, non hanno messo in evidenza segni di acromegalia; analoghe considerazioni si possono fare per quanto concerne il rischio diabetogeno.

Invece per quanto riguarda il rischio di leucemia acuta ne sono stati segnalati venti casi in soggetti trattati per deficit ipofisario, con una frequenza che corrisponderebbe a 1,4 rispetto a 1 della popolazione normale. Per quanto concerne in particolare i soggetti non GH carenti non ci sono ancora segnalazioni: comunque il verificarsi di numerosi casi di leucemia acuta in soggetti ipopituitarici non trattati con ormone della crescita, spinge a chiedersi se il fattore di rischio non sia il deficit di ormone della crescita piuttosto che un effetto leucemogeno dell'ormone stesso.

In ogni caso, l'assenza di studi a lungo termine su un problema delicato quale quello degli effetti collaterali, ci deve ancora una volta consigliare estrema prudenza nell'avviare terapie nei soggetti non GH carenti.

Conclusioni

In conclusione si può affermare senza tema di smentite che oggi è anco-

ra impossibile predire la reale efficacia del trattamento con GH, soprattutto nelle basse stature non GH deficienti; infatti tutte le metodiche a nostra disposizione per determinare la statura definitiva sono poco affidabili quando si riferiscono a pazienti non normali. Inoltre non conosciamo al momento gli effetti collaterali a lungo termine delle terapie finora utilizzate.

Pertanto l'impiego dell'rGH, sempre sotto il controllo di pochi centri autorizzati, è pienamente giustificato solo quando sia chiaramente documentata la sua carenza. L'uso indiscriminato della terapia con rGH, soprattutto in soggetti senza comprovata carenza dell'ormone, deve considerarsi deontologicamente inopportuno oltre che scientificamente non corretto.

Infine possiamo sperare che l'ampliamento delle indicazioni terapeutiche dell'rGH, se pure attualmente ancora a carattere di sperimentazione clinica, possa contribuire a diminuirne il costo. Evitare gli abusi della sua utilizzazione equivale forse a far sì che il maggior numero possibile di bambini, che possono trarre beneficio da questa terapia, possano realmente ottenerla ed è questo l'obiettivo a cui tutti noi dobbiamo tendere.

2^a SESSIONE

Tavola Rotonda

Il Day-Hospital: aspetti istituzionali, organizzativi e assistenziali

Presidenti: E. Guzzanti - L. Piattella

Coordinatore: G. Titti

IL DAY-HOSPITAL: ASPETTI ISTITUZIONALI, ORGANIZZATIVI E ASSISTENZIALI

Prof. E. GUZZANTI
Ospedale Bambino Gesù - Roma

Introduzione

Non c'è alcun dubbio che, nell'ambito dei progressi nella terapia, e nell'assistenza pediatrica, che sono l'oggetto di questi incontri internazionali del 1991, la questione del D.H. si ponga come elemento saliente, anche perché costituisce il raccordo ideale tra i progressi della terapia, molti dei quali sono realizzabili con l'ospedalizzazione diurna, e la moderna assistenza pediatrica, che in gran parte può essere erogata sotto tale forma.

Come si vedrà anche con maggior dettaglio dalle relazioni che saranno svolte dai diversi relatori, del day hospital se ne parla da tempo ma è relativamente recente, almeno per il nostro Paese, la data ufficiale di nascita di questo nuovo modello organizzativo, che si inquadra in quella filosofia dell'Ospedale «aperto», chiamato anche «ospedale senza mura», che tende ad accentuare il concetto di integrazione fra l'assistenza ospedaliera e quella esterna.

Quest'ultima, infatti, deve essere posta nelle condizioni di essere meglio e più partecipe dei processi assistenziali più delicati, cioè quelli ospedalieri, in nome di quel concetto tutto moderno che si richiama alla «continuità assistenziale» e trae le sue motivazioni dalle profonde trasformazioni avvenute negli ultimi anni nella patologia, nel modo di affrontarla, e negli atteggiamenti della società nei riguardi dei servizi assistenziali ed ospedalieri in particolare.

L'essere riusciti a mantenere sotto «controllo» clinico-assistenziale le patologie croniche, oltre che quelle tumorali, è un vanto ed un merito della medicina in genere e di quella pediatrica in particolare, come ci ricordano gli esempi che vengono di seguito citati:

PATOLOGIE CRONICHE

Asma	S. Nefrosica
Diabete	M. Di Cooley
Fibroci Cistica	Emofilia
Mal. Celiaca	Miopatie
Artrite reumatoide	Cardiopatie cong.

Altrettanto può dirsi per quanto riguarda una serie di disabilità, tra cui quelle che di seguito vengono elencate:

STATI DI DISABILITÀ ED HANDICAP

Sindrome di Down

Ritardo mentale

Sordomutismo

Alcune epilessie

Traumi sistema nervoso

Malformazioni scheletriche

Difetti del tubo neurale

Ebbene, in una visione moderna dell'assistenza pediatrica, non è davvero pensabile che i soggetti sofferenti per queste affezioni, nonché i loro familiari, siano sottoposti ai sacrifici ed ai traumi che derivano da ospedalizzazioni tradizionali, ripetute e prolungate.

È invece necessario, ed è questa la tendenza moderna, garantire loro la massima possibile assistenza a domicilio che naturalmente deve essere integrata da presenze in D.H. così che, secondo una periodicità che è rapportata alle caratteristiche del soggetto e della patologia di cui soffre, possa essere sempre mantenuta al miglior livello la qualità delle più aggiornate procedure diagnostiche e terapeutiche, unitamente a quel rapporto psicologico e di fiducia che mantiene vivo l'impegno delle parti in un processo teso a garantire la massima possibile autosufficienza del soggetto nel suo inserimento sociale, scolastico e lavorativo.

In questa nuova concezione dell'assistenza pediatrica, ma certo non solo pediatrica, giocano anche un ruolo notevole le aspirazioni dei cittadini, che vogliono sia tutelata e ripristinata la loro condizione di salute, se perduta, ma non necessariamente al prezzo di ricoveri ospedalieri molteplici e tradizionalmente lunghi.

C'è infine una terza componente, ed è quella che riguarda gli aspetti di economicità, cui oggi tanto si guarda nei servizi sanitari, elemento certamente importante, ma che in nessun modo può essere disgiunto dai concetti in primo luogo di efficacia, vale a dire di validità del processo assistenziale in atto, e poi di efficienza ed economicità, che rappresentano i mezzi organizzativi e finanziari attraverso i quali il positivo risultato può essere realizzato.

Il nostro sforzo comune deve essere perciò quello di garantire contemporaneamente alla nostra coscienza professionale, alla volontà dei cittadini ed all'indirizzo degli amministratori, che l'attività ospedaliera a ciclo diurno o D.H., rappresenti, in genere e nelle singole circostanze, la formula che meglio raggiunge un onorevole compromesso, meglio ancora un comune accordo, attorno ad un obiettivo che è di ciascuno e di tutti, cioè assistere nel modo migliore, nelle condizioni più favorevoli al paziente ed ai suoi cari e ad un costo accettabile.

ASPETTO NORMATIVO-ISTITUZIONALE DEL DAY-HOSPITAL

DOTT. IRINUS SERAFIN

Dirigente Generale Ministero della sanità

Vi è un articolo del prof. Elio Guzzanti e dei suoi collaboratori dell'Ospedale «Bambino Gesù», pubblicato sul numero di luglio 1984 di «Federazione medica» che può essere considerato il punto di partenza di un percorso che, a piccoli passi, ci sta portando ad un traguardo importante: quello dell'adozione di una disciplina organica, che per un verso sia idonea a stimolare l'attivazione del day-hospital come moderna forma di attività delle strutture sanitarie, per altro verso rimuova quei fattori negativi che si sono venuti manifestando a rinvio della mancanza di puntuali ed univoci criteri ed indirizzi in materia.

Nel suddetto articolo si osserva che il day-hospital, come metodica di intervento nell'assistenza ospedaliera, mentre ha una lunga storia nella letteratura internazionale, con realizzazioni ed esperienze che risalgono a diversi decenni addietro, ha ben poche radici nel nostro ordinamento. Non ne fanno menzione, infatti, né le leggi ospedaliere degli anni 1968-1969, né quelle successive, ivi compresa la legge n. 833, istitutiva del Servizio sanitario nazionale.

Nei piani sanitari di alcune regioni venne, in seguito, espressa l'opzione a favore dei day-hospital, nel contesto di programmi di ristrutturazione e ridimensionamento degli ospedali, con riferimento a compiti di varia natura: rieducazione funzionale, assistenza plurispecialistica per patologie complesse, funzioni di filtro al ricovero unitamente all'organizzazione dei poliambulatori.

A livello nazionale, ci ricorda l'articolo sopra citato, è stato, per la prima volta, il D.M. 22 luglio 1983 concernente l'approvazione dello schema tipo di convenzione tra le unità sanitarie locali e le case di cura private a prevedere la possibilità di un regime di «degenza diurna» tra le prestazioni erogabili. Qualche tempo dopo il disegno di legge di approvazione della parte precettiva del Piano sanitario nazionale per il triennio 1984-1986, tra le innovazioni al sistema «configurava la istituzione, anche sperimentale, di attività di degenza a ciclo diurno in coordinamento con le divisioni di degenza e con il poliambulatorio».

Come si sa, quel piano sanitario, come anche quelli successivi, non sono mai giunti al traguardo della approvazione parlamentare, e soltanto di recente, prima con il programma di interventi in materia di prevenzione e assistenza delle infezioni da HIV e poi con le iniziative parallele per gli altri settori (psichiatria, nefropatie, ecc.) sono maturati orientamenti favorevoli ad una strategia molto pragmatica, che — stante la manifesta difficoltà insita in un disegno di carattere globale — si prefigge di affrontare con gradualità talune

problematiche cruciali della sanità nel nostro Paese, utilizzando risorse finanziarie specifiche, ancorché limitate, reperibili via via per dette finalità.

Tale indirizzo è stato, in qualche modo, anticipato dalla legge 23 ottobre 1985, n. 595 riguardante «Norme per la programmazione sanitaria e per il piano sanitario triennale 1986-1988» che ha circoscritto l'area degli interventi possibili nell'arco temporale considerato e, nell'ambito delle disposizioni concernenti l'organizzazione degli ospedali (art. 10), ha fatto un puntuale riferimento al day-hospital, stabilendo che gli spazi resisi disponibili per effetto delle misure di riorganizzazione e di soppressione delle eccedenze rispetto al fabbisogno ottimale di 6,5 posti letto per mille abitanti, dovessero essere destinati con priorità ai servizi per la ospedalizzazione a ciclo diurno.

Il sicuro sviluppo che, pur in carenza di una puntuale normativa nazionale, si è venuto determinando nelle varie aree del Paese, in questo settore, vuoi per effetto di impulsi regionali, vuoi per spontanee iniziative locali, ha reso opportuno che, nell'ambito del sistema informativo sanitario, si attivasse una rilevazione dei relativi dati, sia per le strutture pubbliche che di quelle private.

Con D.M. 19 marzo 1988, concernente i nuovi modelli di rilevazione delle attività gestionali ed economiche delle unità sanitarie locali, è stata per la prima volta prevista la raccolta dei dati sull'attività di day-hospital. Nel novero del day-hospital, chiariscono le apposite note illustrative, vengono fatti rientrare quei ricoveri che, all'atto dell'ammissione, si prevedono di durata non superiore alle dodici ore e che fanno parte di un ciclo programmato costituito da più contatti con la struttura. La rilevazione riguarda, altresì, i dati sulla esistenza di specifici reparti di day-hospital, quelli riguardanti il numero dei pazienti che iniziano il trattamento nel mese, il numero dei pazienti che proseguono, nel mese di rifornimento, cicli già iniziati ed infine il numero complessivo di giornate di degenza.

Rispetto alla precedente situazione di totale assenza di ogni riferimento di natura giuridico-amministrativa circa l'esatta configurazione del day-hospital e dei suoi caratteri differenziali rispetto alle altre attività — come il ricovero ordinario e l'assistenza ambulatoriale — la circostanza della rilevazione dei dati è valsa a determinare l'emanazione di taluni indispensabili chiarimenti in questo campo.

I dati rilevanti per l'anno 1988 fanno emergere, che i posti di day-hospital sono circa 4000 negli Istituti di cura pubblici e circa 1700 in quelli privati, con un rapporto di poco superiore, a livello nazionale, all'uno per cento sul complesso dei posti di degenza, ma con notevoli differenze tra una regione e l'altra. Nel Lazio, ad esempio, si registra un rapporto del due per cento, in Sicilia del tre per mille.

Ma è solo con il D.M. 13 settembre 1988, riguardante la determinazione degli standard di personale ospedaliero, che si introducono elementi più circostanziati per una migliore definizione dell'attività di day-hospital.

Tali elementi riguardano, in particolare, l'indicazione che nei provvedimenti di riorganizzazione dei presidi ospedalieri che precede la rideterminazione delle piante organiche del personale, le regioni e le province autonome debbono, tra l'altro, destinare «appositi spazi alle attività assistenziali a ciclo diurno, favorendone l'aggregazione alle unità operative di degenza e considerando i posti letto di ospedale diurno come *equivalenti* a quelli di degenza ai fini del rispetto dei parametri di dotazione previsti dalla legge 23 ottobre 1985, n. 595».

Ancora più puntualmente il citato decreto del 13 settembre 1988, nel determinare l'organico per i reparti di malattie infettive, con riferimento ad un modulo di 40 posti letto, ha stabilito che 8 di essi — da considerarsi equivalenti ai posti di degenza — devono riguardare l'attività di ospedale diurno.

Come è noto, quest'ultima indicazione di carattere organizzativo è stata integralmente desunta dal documento con il quale la Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS, fin dall'anno 1987, ha definito gli standard dei posti letto da assegnare ai reparti per le malattie infettive, per far fronte alle esigenze assistenziali stimate con riferimento alla diffusione delle infezioni di HIV.

Di recente, con la legge 5 giugno 1990, n. 135, sugli interventi per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS, a conferma dei criteri ed indirizzi venuti a maturazione nel tempo, sono stati stabiliti alcuni principi, che dovranno essere applicati a tutti i programmi di costruzioni e ristrutturazioni dei reparti di ricovero di malattie infettive e precisamente:

- 1) il numero dei posti di day-hospital deve collocarsi nel rapporto di uno a cinque, rispetto a quelli di degenza ordinaria;
- 2) i posti di cui trattasi sono tra loro pienamente equivalenti agli effetti degli standard del personale;
- 3) essi devono essere funzionalmente aggregati alle unità operative di degenza.

Sono state in tal modo delineate, mediante norme di carattere legislativo destinate ad avere una applicazione generalizzata ed uniforme, alcune regole essenziali in questa materia.

Certo, si potrà osservare che si tratta di una disciplina settoriale, da considerare circoscritta ai reparti delle malattie infettive, ma l'obiezione ha fondamento soltanto per ciò che attiene al numero dei posti, che è necessariamente variabile da settore a settore in dipendenza di numerosi fattori, ma non anche per gli altri elementi (quali il criterio della equivalenza e quella della aggregazione funzionale alle unità di degenza) che sono da considerare come principi generali vincolanti per le normative regionali per tutto l'ambito ospedaliero.

In ogni caso la legge n. 135 ha previsto la emanazione di un atto di indirizzo e coordinamento, nelle forme indicate dall'art. 5 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, che dovrà fissare criteri per l'attivazione da parte delle unità

sanitarie locali dei posti di assistenza a ciclo diurno non solo per i reparti di malattie infettive ma, secondo quanto si desume dal contenuto letterale della norma, anche per le altre attività ospedaliere.

L'occasione, insomma, della disciplina riguardante le malattie infettive, offrirà l'opportunità di definire, con una normativa nazionale, l'intera materia del day-hospital e di dare risposta all'esigenza, divenuta ormai inderogabile, di puntualizzare le caratteristiche peculiari dell'attività di cui trattasi, precisandone gli elementi distintivi, di disciplinare l'accesso ai malati, di definire il procedimento amministrativo per l'istituzione del servizio, di regolamentare le modalità del relativo funzionamento, di prevedere forme di controllo.

Si tratta, in pratica, di creare chiari presupposti affinché il day-hospital possa avere la necessaria diffusione nel nostro sistema ospedaliero, entro i limiti dimensionali che l'esperienza indica come ottimali nei diversi settori, onde corrispondere ad esigenze che sono al tempo stesso dei pazienti che, quando è possibile desiderano evitare ricoveri prolungati e non indispensabili e della struttura ospedaliera che può utilizzare meglio le attrezzature e il personale di cui dispone.

L'atto di indirizzo e coordinamento dovrà farsi, altresì, carico della soluzione di alcuni interrogativi che ancora attendono risposta e, in particolare, di quelli riguardanti l'applicazione del ticket, la concessione dei farmaci per la utilizzazione a domicilio, l'applicabilità dell'istituto dell'incentivazione della produttività, l'opportunità di una scheda nosologica standardizzata a livello nazionale, la possibilità dell'attivazione di un servizio di trasporto per i pazienti in trattamento presso il day-hospital.

Va da sé che le risposte a questi interrogativi soltanto in parte sono da ascrivere alla sfera della interpretazione giuridico-amministrativa.

A voler anticipare qualche orientamento si può manifestare l'avviso che, per il principio di equivalenza della attività di day-hospital a quelle di ricovero, le prestazioni specialistiche erogate, come anche la fornitura dei farmaci, non debbano essere soggette al regime della partecipazione alla spesa da parte dell'assistito. Possono essere, per le medesime considerazioni, concessi agli assistiti farmaci per la utilizzazione a domicilio quando, come di norma avviene, il trattamento attuato faccia parte di un programma terapeutico che dura nel tempo.

Si ritiene, altresì, che nell'attività che gli operatori sanitari svolgono, nei trattamenti di day-hospital, siano riscontrabili elementi tali da giustificare il regime delle incentivazioni.

Per quanto concerne la scheda nosologica, a favore dell'opportunità di un modello unico nazionale, milita, tra l'altro, anche la considerazione dell'utilità che ne deriverebbe ai fini della rilevazione statistica ed epidemiologica, che già — come più sopra indicato — viene svolta nell'ambito del sistema informativo sanitario.

Infine, per concludere, due parole sul problema del trasporto degli assistiti.

Non vi è dubbio che con la relativa attivazione, da parte degli ospedali, si farebbe fronte, in diversi casi, a difficoltà reali di persone che non hanno la necessaria autonomia di movimento nè possono fruire dell'aiuto dei familiari, ma sicuramente verrebbe a porsi un problema di costi, di rilevante dimensione, non sopportabile nella presente situazione di difficoltà finanziarie. Quand'anche fosse programmaticamente limitato ai sensi più gravi il servizio finirebbe con l'espandersi progressivamente in modo incontenibile.

È pertanto da auspicare che, nelle diverse realtà locali, possano essere coinvolti organismi vari di assistenza o le strutture comunali che normalmente provvedono ai servizi di trasporto in diversi ambiti (assistenza agli handicappati, trasporto scolastico, ecc.) affinché concorrano alla realizzazione del servizio per i casi di cui trattasi con risultati che non possono non essere considerati positivi anche nella sfera sociale.

ASPETTO ORGANIZZATIVO FUNZIONALE GESTIONALE

COLLINA D.*, MASTRILLI F.**, MAZZEO C.***, GUZZANTI E.**

* *Direzione Sanitaria - Ospedale Bambino Gesù - IRCCS*

** *Direzione Scientifica - Ospedale Bambino Gesù - IRCCS*

*** *Borsista Ricercatore - Ospedale Bambino Gesù - IRCCS*

Definita così come emerge dall'intervento svolto in precedenza l'attività di assistenza a ciclo diurno come un'attività ospedaliera che si differenzia da quella di ricovero tradizionale per svolgersi in un tempo inferiore all'intera giornata lavorativa, per necessitare di una preventiva programmazione e, come conseguenza di questa peculiarità, per non estendersi, salvo casi eccezionali, all'intero arco dell'anno (non essendo prevista, ad esempio, nei giorni festivi), essa viene a necessitare di una parametrizzazione tramite indici diversi da quelli utilizzati per il ricovero ordinario, anche se ad essi sovrapponibili come significato, al fine di darne una valutazione quantitativa.

Giorni di attività del D.H. = 270 giorni

Si ottengono sottraendo ai giorni dell'anno (365) le domeniche (57), le festività soppresse (15) e 30 giorni onnicomprensivi della vacanze di Natale, Pasqua e Ferragosto.

Numero di sessioni = numero di giornate di attività previste a settimana; possono variare da 3 a 6.

Presenze/anno = somma di tutti gli accessi effettuati dai pazienti ricoverati in D.H. nell'anno; corrisponde alle degenze del ricovero ordinario.

Posti letto equivalenti di D.H. = Presenze annue/giorni di attività (270); corrisponde al numero medio di pazienti presenti in quel D.H. nel periodo di attività annua.

Tasso di utilizzazione media dei P.L. equivalenti = 100%

Dalla definizione stessa, che la individua come una attività programmata, e dal presupposto che il calcolo dei posti letto equivalenti venga eseguito considerando il periodo di effettivo lavoro discende come l'utilizzazione dei posti letto equivalenti debba essere considerata ottimale, a differenza di quella indicata per il ricovero tradizionale (70-75%), a livello del 100% di occupazione.

Volendo però considerare anche le realtà costituite da piccoli ospedali i quali volessero offrire alla loro utenza, per forza di cose contenuta, la possibilità di fruire di tale modello assistenziale, si ritiene che, in queste circo-

stanze, anche una occupazione dell'80% possa consentire una produttiva utilizzazione delle risorse impiegate.

Indice di rotazione giornaliero - Numero di pazienti assistibili in un giorno su un posto letto equivalente. Si ritiene debba oscillare da uno a due.

È sicuramente l'indice più specifico e quello che identifica meglio di ogni altro l'essenza stessa del D.H.. Se quest'ultimo è infatti, come noi lo intendiamo, un ricovero limitato nel tempo e se per definizione non può, per le motivazioni già in precedenza espresse, essere sostituibile da più prestazioni ambulatoriali, ne discende che il tempo e l'impegno che esso comporta per il personale del reparto, per i consulenti, per i servizi diagnostici di supporto, per le apparecchiature impiegate è a nostro avviso tale da non consentire l'assistenza a più di due pazienti per posto letto nell'arco della stessa giornata.

Casi di Day Hospital/anno = Somma dei singoli pazienti che hanno fruito del D.H.; nell'anno ogni paziente andrà considerato una sola volta indipendentemente dal numero di accessi; *non* corrisponde ai casi di ricovero ordinario in quanto esso esclude, al contrario di tale parametro, gli accessi ripetuti a carico dello stesso paziente.

Nuovi casi di D.H./anno = somma dei pazienti ammessi per la prima volta in quel D.H. nell'anno.

Esprime la potenzialità di espansione del Day Hospital ed in linea di massima va decrescendo col progredire dell'attività fino a stabilizzarsi in un trend più o meno costante.

Presenza media/anno = numero medio di accessi effettuati dai pazienti afferenti a quel D.H. nell'anno.

Si ottiene dividendo il numero delle presenze maturate per i casi di D.H.; corrisponde alla degenza media del ricovero ordinario.

È indice della ripetitività con cui i pazienti afferiscono a quel ricovero diurno: esso raggiungerà i massimi livelli nei D.H. di tipo prevalentemente riabilitativo ed assumerà invece valori vicini all'unità in D.H. a carattere prevalentemente diagnostico.

Stabiliti i parametri di valutazione statistico-funzionale non resta che puntualizzare come essi debbano trovare applicazione.

È necessario prevedere due possibili situazioni:

- 1) l'ospedale diurno è in fase di attivazione
- 2) l'ospedale diurno è già avviato

Nella *prima possibilità*, che considera il caso di un'attività in fase di avvio, occorrerà prioritariamente definire quanti dovranno essere i posti letto equivalenti di D.H. da attribuire.

Tale decisione dovrà tenere conto di una duplice serie di elementi, alcu-

ni di tipo programmatico nazionale, regionale e locale ed altri di natura organizzativo/assistenziale.

Appare infatti chiaro che tale modalità di ricovero, come i dati relativi all'indagine svolta sul territorio nazionale che saranno oggetto di una specifica comunicazione hanno ulteriormente evidenziato, risulta nel nostro Paese ancora da disciplinare, formalizzare ed, ancor prima, programmare.

Non può essere infatti accettabile che essa, sia pur con gli indiscussi vantaggi che viene a presentare soprattutto nei confronti dei pazienti, possa lievitare ad libitum «gonfiando» le strutture ospedaliere di posti letto, e quindi degli oneri economici ad essi legati, senza che sia fissato anche il limite massimo del rapporto che deve esistere fra letti di ricovero ordinario e diurno.

Secondo l'esperienza fino ad oggi maturata, tale tetto potrebbe essere mediamente del 20-25%, con eccezioni da verificarsi caso per caso in rapporto alle caratteristiche delle singole strutture.

Da ciò ne discende una spartizione interna tra le unità operative richiedenti del pool dei letti secondo le linee programmatiche regionali assegnabili alla struttura in rapporto a criteri di valutazione legati al tipo di disciplina, all'attività già svolta, all'età media dei pazienti (privilegiando bambini ed anziani) e così via.

Ecco quindi che l'istituzione di un nuovo DH dovrà rientrare in un quadro di riassetto complessivo della attività assistenziale erogabile dalla singola sede ospedaliera, anche se non solo a questi parametri si dovrà fare riferimento all'atto della formale istituzione.

Altri fondamentali fattori da considerare sono infatti:

1) la casistica del reparto e la quota parte di essa che si prevede possa essere prevalentemente gestita nell'ambito del ricovero diurno.

2) la disponibilità in tema di strutture e di personale;

3) la potenzialità dei servizi diagnostici e quindi lo spazio che possono dedicare a questa via assistenziale, parallela e prioritaria nei tempi di esecuzione e di risposta a quella tradizionale;

4) il supporto dei servizi amministrativi e generali.

Ipotizziamo che l'ospedale sia di ridotte dimensioni e quindi che il numero di pazienti afferenti al DH sia di conseguenza prevedibilmente ridotto, in questo caso sarà opportuno almeno in via iniziale attribuire un solo posto letto equivalente.

Il numero di presenze accettabili sarà ottenuto dalla formula.

n° presenze = P.L. equiv. x indice rot. x 45 X

dove:

per **indice di rotazione** si intende un valore che può oscillare da 1 a 2;

per **45 X** si intende il numero di sessioni/anno, essendo 45 il numero di settimane comprese in 270 giorni, periodo indicato come tempo di attività effettiva del D.H..

Il prodotto dell'indice di rotazione per il numero delle sessioni non è un numero qualsiasi, ma deve obbligatoriamente oscillare entro valori compresi fra 270 e 540.

Nel caso teorizzato il numero delle presenze/anno sarà dato da:

$$\text{N}^\circ \text{ presenze} = 1 \times 1 \times 45 \times 6 = 270$$

Occorre però aggiungere che per le peculiari caratteristiche della struttura presa volutamente in esame ed al fine comunque di garantire alla più vasta area della popolazione possibile la scelta più aderente alle esigenze assistenziali, ma anche psicologiche e sociali di ciascuno, si può ritenere ancora accettabile un indice di utilizzazione dei posti letto equivalenti (nell'esempio attestato al 100% come indicato in via generale) dell'80%.

Il Responsabile dell'Istituendo D.H. dovrà perciò sapere che il limite inferiore atto a valutare efficiente l'attività svolta e quindi a mantenere aperto il D.H. nell'anno successivo e fissato su 216 presenze/anno.

Nella *seconda possibilità*, in cui è previsto che il D.H. **abbia già svolto una certa attività** valutabile statisticamente in modo separato da quella di ricovero ordinario occorrerà innanzitutto procedere alla individuazione del numero di posti letto equivalenti di D.H. da assegnare.

Per fare questo sarà sufficiente considerare il numero delle presenze registrate nell'anno precedente e dividerle per i giorni di attività (270).

Qualora il quoziente non sia un numero intero basterà arrotondare per difetto qualora la cifra decimale sia inferiore a quattro o per eccesso se essa è uguale o superiore a cinque.

Fissato così il numero dei posti letto equivalenti, il Sanitario cui è affidato il D.H. sarà in grado di ricavare il range di valori all'interno dei quali contenere l'attività assistenziale utilizzando la formula già illustrata.

Poiché l'attività di D.H. è un'attività che si svolge su posti letto non reali, ma operativi, il loro numero non dovrà essere considerato fisso, potendo esso essere aumentato o diminuito in rapporto all'entità del carico di lavoro svolto nel corso dell'anno precedente.

A partire dall'anno successivo a quello di istituzione il bilancio delle prestazioni fornite dal D.H. consentirà di effettuare diverse ipotesi.

Voledo infatti riprendere in esame il caso della struttura sopra considerata, potrà accadere:

1) l'attività rispecchia fedelmente i parametri indicati, le presenze registrate sono 270 e la percentuale di utilizzazione dei posti letto equivalenti risulta quindi del 100%.

Si conferma il posto letto assegnato in fase di apertura.

2) l'attività risulta inferiore a quella indicata come ottimale, ma le presenze non sono inferiori a 216 ed il tasso di utilizzazione rientra nel range 80% - 100%.

Si conferma il posto letto assegnato in fase di apertura.

3) L'attività è stata modesta, le presenze non raggiungono il valore mi-

nimo di 216 e la utilizzazione dei p.l. equivalenti è inferiore all'80%; essa non è produttiva.

Si disattiva il posto letto che potrà essere utilizzato da altri D.H. in espansione.

4) L'attività ha superato le aspettative iniziali; le presenze oltrepassano il valore di 216, ma restano inferiori a 324.

L'utilizzazione dei letti rientra in un intervallo compreso fra il 100% ed il 120%.

Si conferma il posto letto iniziale.

5) L'attività ha avuto una progressiva espansione; le presenze sono superiori a 324, ma inferiori a 540.

Il tasso di utilizzazione del posto letto assegnato si trova in un intervallo che ha come limite inferiore il 120% e come limite superiore il 200%.

E ancora accettabile la gestione del D.H. essendosi stabilito che l'indice di rotazione possa essere compreso tra uno e due. Qualora vi sia la possibilità sarebbe indicata la assegnazione di un altro posto letto equivalente.

6) L'attività ha avuto una crescita esplosiva.

Non vi è stata una buona programmazione del D.H., nè una corretta utilizzazione del letto assegnato.

Le presenze superano il tetto prefissato di 540 presenze e la percentuale di utilizzazione dei posti letto sconfinava oltre il 200%. Non si è rispettato il criterio di assistere massimo due pazienti per posto letto.

L'attività di ricovero diurno sta trasformandosi in una attività di tipo ambulatoriale.

Si deve prevedere una revisione dei criteri gestionali, anche in relazione all'analisi della «qualità» dell'assistenza fornita. Solo successivamente a ciò sarà possibile procedere all'assegnazione o meno di un ulteriore posto letto di D.H..

In breve un'attività ospedaliera sostanzialmente nuova viene a necessitare anche di criteri organizzativi e valutativi specifici in quanto non ad essa applicabili quelli tradizionali. Le considerazioni che sono state presentate vogliono costituire una concreta proposta sulla quale discutere ed alla quale apportare, se necessario, eventuali correttivi al fine di giungere in breve a completare il ciclo dei provvedimenti che dovranno non solo ratificare il definitivo atto di nascita del Day Hospital in Italia, ma che consentiranno altresì, come appare nelle prospettive di un effettivo management dei Servizi Sanitari, una corretta valutazione delle attività svolte e dei risultati raggiunti.

BIBLIOGRAFIA

- Baldi R. e Coll.: «Indicatori di utilizzo del D.H.». *Epidemiologia e Prevenzione* 28 - 1986.
- Baldi R. e Coll.: «Analisi dell'attività del Day Hospital» - *l'Ospedale*, 7-8, 145, 1985.

- Biasini G.: «Indicatori di utilizzo del D.H.». *Medico e bambino* 8, 1989, 499.
- Blocklehurst J.C.: «The Geriatric day hospital» - King Edward's Found, London, 1970.
- Blocklehurst J.C.: «Rule of day hospital care», *Br. Med. J.* 4, 223, 1973.
- Cambieri A. e Coll.: «Il Day Hospital oncologico: possibilità e limiti» - *Hospital Management*, 1987.
- Candia L.: «Un'alternativa al ricovero Ospedaliero» - *Ospedali d'Italia*, 4, 76, 1978.
- Cicchetti A.: «La sera a casa dopo la degenza diurna» - *Ospedali d'Italia*, 6, 60, 1978.
- Collina D., Longhi T., Mastrilli F., Guzzanti E.: «Il Day Hospital medico e chirurgico» - Atti conferenza internazionale: «Il Servizio Sanitario Nazionale. Il sistema ospedaliero: la sfida degli anni '90 per l'azienda Italia», ISIS, Roma, 29 febbraio 1988.
- Cox A., Groves P.: «Day Centres», in: «Design for health care», Butterworths, London, 1981.
- Giordano P.: «Troppi letti vuoti in pediatria: l'Umbria passa al Day Hospital» - *Corriere Medico*, 28-29 settembre 1982.
- Guareschi-Cazzullo A., Lenti C., «Il day hospital neuropsichiatrico per l'età evolutiva», in «Day Hospital», *Notizie Sanità, Assessorato Regionale alla Sanità Regione Lombardia*, 35, 10, 1981.
- Guzzanti E. e coll.: «L'ospedale di giorno», in: «L'assistenza agli anziani e la Regione Lazio», Istituto ricerche economiche-sociali P. Martini, Roma, 1981.
- Guzzanti E. e coll.: «Aspetti moderni dell'organizzazione sanitaria. Il Day Hospital» - *Fed. Med.* 37, 628-635, 1984.
- «Il Day Hospital», *Quaderni di tecnica e gestione dei servizi sanitari*, n. 1, il Pensiero scientifico Editore.
- Lepore L. e coll.: «Tentativo di valutazione in termini costi/benefici di un servizio di day hospital dopo sette anni di attività» - *Riv. Ital. Ped.* 8/2, 189, 1982.
- Mai Egu-Bell, «Hospitalisation de jour: étude des prix de revient» - *Techniques hospitalières*, 398, 87, 1978.
- Massari V.: «Con il day hospital per bambini crollo verticale dei ricoveri» - *Corriere Medico*, 14-15 luglio 1982.
- Mollica F. e coll.: «L'ospedale di giorno pediatrico. Consuntivo di un anno di attività» - *Riv. Ital. Ped.*, 6, 77, 1980.
- Montorsi W., «Il Day Hospital in Chirurgia: le luci e le ombre» - *Sanità Telex*, 16, 1983.
- Panizon F.: «Problemi italiani di assistenza ospedaliera: la deospedalizzazione e la umanizzazione dell'ospedale» - *Riv. Ital. ped.*, 3/1, 7, 1977.
- Pequignot H.: «Hopital de jour, hopital de nuit» - in: «Hopital ed humanisation», Les éditions ESF, Paris, 1976.
- Raybaud C.: «Place de l'hopital de jour dans un service d'oncologie pédiatrique» - *La Médecine Infantile*, 86, 7, 977, 1979.
- Randazzo A., Longhini E., Crenna P.: «Il day hospital nell'odierna realtà ospedaliera italiana: tentativo di identikit» - *la Cà Grande*, apr.-sett., 16, 1977.
- Saccani C.F.: «Ruolo e funzione del day hospital nelle cure ospedaliere» - *la Cà Grande*, apr.-sett., 11, 1977;
- Valentini D.: «Sull'organizzazione del day hospital». *L'Ospedale XLIII*, 4, 67, 1990.
- Valentini D.: «Un esperimento di day hospital decentrato» - *L'Ospedale XLIII*, 7, 153, 1990.

IL DAY HOSPITAL: ASPETTI FUNZIONALI E STRUTTURALI

F. MASTRILLI* - D. COLLINA** - C. MAZZEO*** - E. GUZZANTI*

* *Direzione Scientifica - Ospedale Bambin Gesù IRCCS*

** *Direzione Sanitaria - Ospedale Bambin Gesù IRCCS*

*** *Borsista ricercatore - Ospedale Bambin Gesù IRCCS*

L'ipotesi che l'attività di Day Hospital debba essere inquadrata come un servizio svolto dagli ospedali attraverso una attività «equivalente» a quella praticata nei posti letto ordinari, è stata oramai, in parte, recepita dalle più recenti disposizioni di legge, così come abbiamo potuto sentire nella precedente relazione del Dr. Serafin.

Nella realtà, l'esigenza di considerare come «equivalente» il posto letto di Day Hospital, nasce dalla necessità di poter formalizzare ufficialmente l'attività di ospedalizzazione a ciclo diurno, evitando così una sua impropria «mimetizzazione» all'interno di altri modelli assistenziali causando, di conseguenza, una distorsione della normale attività ospedaliera e dei dati statistici relativi.

Il riconoscimento formale, che renderà perciò possibile una più semplice e regolare gestione dei Day Hospital, evitando ad esempio l'utilizzazione di personale in modo improprio ed il consumo di beni e servizi a titolo non definito, dovrà comunque prevedere, allo scopo di evitare un incontrollato proliferare di posti letto, il rientro di quelli di Day Hospital, come «equivalenti», all'interno del parametro generale posti letto/popolazione previsto dalla legge 595/85 e cioè 6,5 P.L. ogni 1000 abitanti di cui almeno 1 destinato alla riabilitazione.

Ecco quindi l'importanza di definire anzitutto il «posto letto equivalente di Day Hospital» come: «uno spazio funzionale non necessariamente corrispondente ad un posto letto, collocato generalmente all'interno delle divisioni, sezioni e servizi ospedalieri presso il quale si registra la presenza dei pazienti».

È necessario, a questo punto, inquadrare le caratteristiche del D.H.:
— Dal punto di vista concettuale il D.H. è «una formula originale di osservazione, diagnosi, cura, assistenza e riabilitazione che si differenzia dalle prestazioni ambulatoriali per la maggior durata, la contemporaneità e la complessità delle prestazioni fornite, e si differenzia altresì dal tradizionale ricovero per la durata minore (di norma non eccede mai una giornata lavorativa), e la concentrazione in sequenze ravvicinate di atti, specie diagnostici, che durante il ricovero ordinario sono di norma diluiti in sequenze distanziate»;
— Da un punto di vista funzionale, invece, volendo fornire un inquadramento operativo dell'attività svolta nell'ambito del ricovero diurno che ne puntualizzi gli aspetti organizzativi, amministrativi, medico-legali e, per alcuni aspetti, statistici, si intende per D.H.: il ricovero effettuato nei posti letto equivalenti

di divisioni, sezioni o servizi ospedalieri per fini diagnostici e/o curativi e/o riabilitativi che risponde alle seguenti caratteristiche:

- 1) Si tratta di un ricovero o di cicli di ricoveri programmati; l'eccesso ad esso deve, quindi, avvenire in modo filtrato da parte dei sanitari della stessa struttura ospedaliera, o attraverso l'ambulatorio di specialità, o attraverso il ricovero ordinario qualora il paziente, già degente in ospedale, venga all'atto della dimissione avviato al D.H. per successivi controlli.
- 2) È limitato ad una sola parte della giornata, non ricoprendo mai l'intero arco delle 24 ore dal momento del ricovero, potendo le prestazioni svolgersi nel corso del mattino, al pomeriggio o anche durante la notte, in relazione alle caratteristiche della patologia ed alle disponibilità assistenziali della struttura.
- 3) Fornisce prestazioni multiprofessionali e/o plurispecialistiche che: per la loro complessità, per il possibile rischio connesso con il trattamento, per il tempo di attuazione, per la utilizzazione di farmaci, inclusi gli anestetici, la cui somministrazione richiede tempi, modalità e controlli di particolare durata, per la esigenza di arrivare ad una visione unitaria ed integrata dei problemi clinici del paziente mediante tempestive e rapide procedure diagnostico/terapeutiche, non possono trovare sostituzione in separate prestazioni ambulatoriali, dalle quali si discosta in modo netto per il tempo necessario alla loro esecuzione. Al fine di evitare tutte le possibili cause dell'indiscriminato proliferare dei ricoveri diurni occorre, a questo proposito, soffermarsi sul problema legato alle esecuzioni in D.H. delle prestazioni specialistiche, ed in particolare di quelle ad elevata caratterizzazione tecnologica. Quelle prestazioni infatti che per motivi organizzativi non trovassero esecuzione nella stessa giornata in cui avviene il ricovero diurno, ma potessero in tale data solo essere programmate, dovrebbero trovare attuazione anche nei giorni successivi al ricovero, purché non vengano registrate, e quindi contabilizzate, come nuovi accessi in D.H., in quanto atti assistenziali facenti parte del precedente ricovero.
- 4) comporta la compilazione della cartella clinica di D.H. la quale, oltre a rappresentare la documentazione medico-legale dell'avvenuto ricovero, costituisce la memoria degli atti assistenziali in esso effettuati ed il mezzo tramite il quale verificare la rispondenza ai requisiti sanciti da una eventuale normativa. Al fine di evitare l'accumularsi di documentazione nel caso di ripetuti ricoveri, e di consentire la globale visione della storia ospedaliera del degente, il raccogliitore sarà unico per ciascun soggetto indipendentemente dal numero di accessi.
- 5) necessita della predisposizione, ad ogni ricovero, di una scheda nosologica analoga a quella utilizzata per la degenza tradizionale; la presenza del paziente andrà computata con numeri nosologici progressivi, identificabili rispetto a quelli attribuiti ai ricoveri ordinari, anche ai fini di consentire una rilevazione separata delle due attività. Il D.M. 19/3/88 prevede

infatti la utilizzazione di «nuovi modelli di rilevazione delle attività gestionali ed economiche dell'attività delle UU.SS.LL.».

Di specifico interesse per il D.H. sono:

- l'*H.S.P. 12*, che richiede, per ciascuna disciplina, i posti letto equivalenti di D.H. attivi presso ogni divisione e/o sezione aggregata in cui si articola l'ospedale.
 - l'*H.S.P. 24*, il quale raccoglie informazioni relative all'attività svolta in termini di nuovi cicli di trattamento (cioè la somma dei pazienti ammessi per la prima volta nell'arco di tempo considerato), di cicli iniziati nei mesi precedenti (intesi come il restante numero dei soggetti ricoverati in D.H.) e di giornate di presenza (vale a dire il totale degli accessi registrati presso quel D.H. nel periodo rilevato).
- 6) prevede la compilazione di una relazione sanitaria contenente utili indicazioni per il paziente, la famiglia ed il medico curante al fine di assicurare così la corretta circolazione dell'informazione e la continuità dell'assistenza. Ne deriva quindi la caratterizzazione di una attività assistenziale tipicamente ospedaliera, preferibilmente aggregata, come ribadisce anche il Decreto Ministeriale 13/9/1988, alle unità operative di degenza.

Da un punto di vista STRUTTURALE essa dovrebbe trovare preferibile attuazione in ambienti adiacenti alla struttura di ricovero ordinario, ma da essa separati ed autonomi e dotati di adeguati supporti logistici, quali la accettazione, la segreteria, la sala di attesa, la medicheria, ecc.

Nell'ipotesi interessante in particolare alcune discipline quali la geriatria, la psichiatria e la riabilitazione, in cui l'attività assistenziale venga svolta in ambienti non adiacenti alla struttura di ricovero, questi dovranno essere considerati quali parte integrante del dipartimento, divisione o servizio ospedaliero di riferimento, sia rispetto ai posti letto da computare, sia in rapporto al personale da utilizzare, sia, infine, relativamente agli aspetti organizzativi.

In queste discipline più che in altre, può inoltre porsi il problema relativo al TRASPORTO dei pazienti i quali, proprio perché affetti da patologie a lungo decorso, tendono ad avere bisogno di periodici accessi alla struttura assistenziale. Si ritiene pertanto che le singole Istituzioni responsabili dei Day Hospital stessi, in relazione alle patologie interessate, alle caratteristiche dei pazienti, al contesto sociale ed alle specificità geografiche dell'area di riferimento, possano istituire idonei sistemi di trasporto, predisposti anche per la ricezione di pazienti portatori di handicap.

Per quanto attiene al PERSONALE, esso resta essenzialmente quello in organico presso le divisioni, sezioni o servizi in cui viene formalmente istituita l'attività di ricovero diurno, sia essa collocata all'interno od all'esterno della struttura ospedaliera.

Relativamente al personale infermieristico, si ritiene opportuna l'assegnazione di una caposala interamente dedicata al D.H., sempre che l'attività assistenziale complessivamente ivi fornita ne giustifichi l'impegno a tempo

pieno; per il restante personale tecnico, infermieristico ed ausiliario, la soluzione potrebbe essere quella di utilizzare le unità già operanti presso il reparto.

Anche se già in precedenza accennato, risulta importante sottolineare come il D.M. 13/9/88 sulla «Determinazione degli standards del Personale ospedaliero», considerando i posti-letto equivalenti di D.H. paritetici ai fini della computazione degli organici a quelli di ricovero ordinario, consente all'unità operativa interessata la acquisizione delle unità necessarie a fronteggiare il maggior carico di lavoro.

Risulta pertanto chiaro come esistono oggi le condizioni, non solo organizzative ma anche legislative di attivare ovunque in modo formale l'ospedalizzazione a ciclo diurno quale alternativa al ricovero ordinario.

Tale forma di assistenza, comunque, che contribuisce, assieme agli altri modelli «aperti» dell'Ospedale quali la preospedalizzazione, la dimissione protetta domiciliare, l'ospedalizzazione a domicilio e la Day Surgery alla cosiddetta «umanizzazione» dei presidi ospedalieri, avrà anche bisogno, di specifici criteri utili per la valutazione della propria attività.

Una proposta in tal senso, è stata avanzata dal nostro gruppo di lavoro al termine di una ricerca finalizzata svolta per conto del Ministero della Sanità e verrà presentata nel successivo intervento così come saranno oggetto di una comunicazione, i risultati di una indagine conoscitiva sull'organizzazione, gestione e sull'attività di Day Hospital di 12 centri italiani diversi come tipologia (IRCCS, Università, Ospedali), ma accomunati tutti da una pregressa esperienza nel campo dell'ospedalizzazione a ciclo diurno.

BIBLIOGRAFIA

- Baumann M., Carmagnole G.: L'hôpital de semaine. L'hôpital de jour. Soins, 499, 50, 1987.
- Collina D., Longhi T., Mastrilli F., Guzzanti E.: Il Day Hospital medico e chirurgico. Atti conferenza internazionale: Il Servizio Sanitario Nazionale. Il sistema ospedaliero: la sfida degli anni '90 per l'azienda Italia. ISIS, Roma, 29 febbraio 1988.
- De Belleville-Sejourne A.M., Chevallier J.: L'hôpital de jour dans les hôpitaux de Paris. L'hôpital a Pairs, 51, maggio-giugno 1979.
- Giovannini M.: Il day hospital pediatrico, in: Day Hospital. Notizie Sanità, Assessorato Regionale alla Sanità Regione Lombardia, 35, 10, 1981.
- Guzzanti E., Mastrilli F., Collina D.: Il Day Hospital - proposte per la formalizzazione dei posti letto equivalenti e per la valutazione della loro attività. Federazione Medica XLII.6.1989 - 341-345.
- Guzzanti E., Tripodi P.: L'ospedale di giorno, in: L'ospedale e la medicina sociale. Istituto Italiano di Medicina Sociale, Roma, 1966.
- Guzzanti E. e coll.: Aspetti moderni dell'organizzazione sanitaria. Il Day Hospital. Fed. Med., 37, 628-635, 1984.
- Imperato C., Guzzanti E., Criscione S.: Premesse e criteri generali per l'attività dell'ambulatorio e dei D.H. nelle strutture pediatriche. Documento consegnato al Consiglio Direttivo della S.I.P. Modena ottobre 1987.
- Istituto Regionale per la Programmazione Economica della Toscana: Il Day Hospital in

- Toscana - rapporto della prima fase della ricerca. Firenze, settembre 1989.
- L'Hopital de jour à l'assistance publique a Paris''. Techniques Hospitalieres, 426, 40, 1981.
 - Ferraro F.: Aspetti organizzativi del day hospital come struttura sociale aperta, in: Day Hospital, Notizie Sanità, Assessorato alla Sanità Regione Lombardia, 35, 10, 1981.

INDAGINE CONOSCITIVA SUL DAY HOSPITAL IN ITALIA

MAZZEO M.C. - TRAVERSA G. - MASTRILLI F.
COLLINA D. - GUZZANTI E.

Ospedale Bambin Gesù

Nell'ambito di una ricerca finalizzata del Ministero della Sanità affidata all'Ospedale Bambino Gesù - I.R.C.C.S., è stata effettuata un'indagine sulle diverse realtà esistenti nel campo del D.H. comprendendo nello studio 12 Centri, per un totale di 68 D.H. (Tab. 1).

Attività

L'80,9% (51 casi) dei D.H. vedono la propria attività formalmente ufficializzata, l'11,1% (7 casi) sono in via di formalizzazione, mentre nel 7,9% (5 casi) l'attività è svolta in modo informale.

65 D.H. svolgono attività di tipo diagnostico, 60 di tipo terapeutico, 8 di tipo riabilitativo.

L'attività svolta, la media oraria giornaliera è risultata di 4,8 ore; la media dei pazienti seguiti è di 7 pazienti al giorno, con una media di giornate di attività pari a 266 giorni all'anno.

Nella tabella 2 sono riportati i dati relativi ai giorni settimanali di apertura del D.H., le settimane di attività al mese ed i mesi di attività all'anno. Si può notare come circa il 90% dei D.H. svolgono attività per 5-6 giorni per settimana.

Personale

Dal punto di vista gestionale, nell'85,3% dei D.H. la responsabilità è del primario del reparto di appartenenza, mentre nel 14,7% è di un aiuto.

Nel 94,1% dei casi il responsabile è un medico della divisione o del servizio cui il D.H. è aggregato, ma solo in 3 casi tale figura è esclusivamente assegnata al D.H., ed in 1 caso è un sanitario di un'altra divisione. Solo in 11 D.H. è prevista una caposala esclusivamente assegnata al D.H.

Viene denunciata la carenza di personale medico nel 23,5% dei casi, di personale infermieristico nel 27,9%.

Strutture

Per quanto riguarda gli ambienti tutti i D.H. sono situati all'interno dell'Istituto di appartenenza, di questi 49 non sono dotati di locali individuabili rispetto al reparto cui appartengono, 10 risultano adiacenti ma individuabili rispetto alla divisione, 9 sono invece separati.

Inoltre quasi ovunque si sono rese necessarie riconversioni di spazi esistenti, mentre solo in 1 caso si è dovuto procedere a nuove costruzioni.

La carenza di ambienti è stata sottolineata nel 29,4% dei casi.

Infine la tabella 3 illustra la situazione esistente relativa ai servizi disponibili (presenza o meno di un'accettazione, una medicheria, una sala visita autonoma, etc.).

Per quanto concerne i problemi organizzativi l'attività svolta con il supporto dei servizi diagnostici vede nel 73,5% presenti canali preferenziali sui servizi comuni, mentre nel 13,2% si avvale di servizi autonomi.

Tab. 1 - Elenco Istituti che hanno partecipato all'indagine conoscitiva

ROMA

- Ospedale del Bambino Gesù - IRCCS
- Università degli studi «La Sapienza» - Policlinico Umberto I - Istituto di Clinica Pediatrica

GENOVA

- Istituto «Giannina Gaslini» - IRCCS

NAPOLI

- Università degli studi di Napoli - II Facoltà di Medicina e Chirurgia - Dipartimento di Pediatria

CESENA

- Ospedale Generale Provinciale «Maurizio Bufalini» - Divisione di Pediatria

ANCONA

- Ospedale Pediatrico «Salesi»

TRIESTE

- Istituto per l'Infanzia «Ospedale Infantile e Pie Fondazioni Burlo Garofalo» - IRCCS

BRESCIA

- Università degli Studi di Brescia - Istituto di Clinica Pediatrica c/o Spedali civili di Brescia

MILANO

- Ospedale Sacco - Clinica Malattie Infettive - Istituto di Medicina Interna, Malattie Infettive ed Immunopatologia Clinica Malattie Infettive

PALERMO

- Ospedale Bambini «G. Di Cristina»

BARI

- Ospedale Pediatrico «Giovanni XXIII»

Tab. 2 - Giorni settimanali di apertura del D.H.

N. Giorni	N. D.H.	%
2	1	1,5
3	3	4,5
5	34	51,5
6	27	40,9
7	1	1,5
— Settimane di attività al mese		
N. settimane	N. D.H.	%
4	64	96,9
2	2	3,1
— Mesi di attività per anno		
N. Mesi	N. D.H.	%
10	3	4,5
11	9	13,6
12	54	81,8

Tab. 3 - Servizi generali disponibili

Tipo di servizio	N. D.H.	%
Accettazione autonoma	12	17,6
Medicheria autonoma	20	29,4
Sala visita autonoma	15	22,1
Sala attesa specifica	43	63,2
Soggiorno	30	44,1
Area consumazione pasto	6	8,8
Cucinetta autonoma	4	5,9
Servizi igienici	56	82,4
Archivio cartelle cliniche autonomo	20	29,4

L'OSPEDALIZZAZIONE DIURNA: ASPETTI ASSISTENZIALI

R. CAPORALI - L. TAFI - R. BIAGINI*

U.O. di Pediatria, Ospedale di Bibbiena, USL 21

** U.O. di Pediatria, Ospedale di Arezzo, USL 23*

Introduzione

L'ospedalizzazione diurna (D.H.) è un tipo di ricovero in ospedale sperimentato per la prima volta in Inghilterra, nei primi anni '40, in campo psichiatrico e successivamente in campo geriatrico, finalizzato al proseguimento di trattamenti riabilitativi.

L'impostazione medico-clinica e diagnostico-terapeutica di questo tipo di ospedalizzazione si è sviluppata più tardi in vari paesi, trovando convinti assertori soprattutto tra i responsabili dei centri oncologici.

Ma mentre negli U.S.A. grandi centri clinici e di ricerca, come la Mayo Clinic di Rochester, si sviluppavano come grandi ospedali diurni, dal momento che le strutture per il ricovero ordinario sarebbero state economicamente insostenibili, in Italia questi aspetti positivi sono stati rilevati molti anni dopo.

Infatti prima della legge Mariotti il meccanismo di finanziamento degli ospedali premiava le strutture con maggior tasso di occupazione dei posti letto.

Solo nei primi anni '70 si è sviluppata negli operatori pediatrici una forte spinta a recepire il disagio dei ricoveri prolungati, nella completa indifferenza degli amministratori. Così per anni i pediatri si sono trovati a combattere tra tassi di occupazione dei posti letto, flussi finanziari e di personale, tra la necessità di autotutela e la spinta ad una assistenza plasmata sui bisogni dell'utenza.

Materiali e metodi

Al fine di valutare le caratteristiche assistenziali della pediatria ospedaliera, abbiamo preso in considerazione l'andamento dei ricoveri nella Divisione di Pediatria dell'Ospedale di Arezzo che per il tipo di assistenza generalistica, il bacino di utenza ben definibile e la sua posizione geografica ci è sembrato essere un campione significativo della realtà della pediatria ospedaliera italiana.

Abbiamo considerato l'andamento dei ricoveri degli ultimi 15 anni in relazione alle modificazioni delle caratteristiche di questi determinate dalla istituzione di una sezione per l'ospedalizzazione diurna.

Per valutare le caratteristiche assistenziali del D.H. abbiamo esaminato le cartelle cliniche relative ai ricoveri effettuati nella Divisione nel 1990, suddividendoli in base alla patologia, all'utilità, secondo i criteri di North, al

flusso dei ricoveri tra i medici di base, ambulatorio divisionale, D.H. e degenza ordinaria.

Per l'analisi statistica ci siamo avvalsi del test di Student e della regressione lineare.

Risultati

Nella tab. 1 sono riportati, relativamente al periodo 1975-1990, il numero dei ricoveri totali, dei ricoveri ordinari (H) e in D.H. (D.H.), l'indice di ospedalizzazione totale (Osp.T.) e quello relativo ai soli ricoveri ordinari (Osp.H.) — calcolati per 1000 residenti di età compresa tra 0 e 14 anni —, la degenza media complessiva (D.M.) e la degenza media dei ricoveri ordinari (D.M.H.). Sono inoltre riportati il numero dei nati nel bacino di utenza e il numero delle visite effettuate nell'ambulatorio divisionale (Amb.).

Si può rilevare che dall'anno 1975 si è verificata una moderata riduzione, pur con oscillazioni dovute a fattori contingenti, del numero totale dei ricoveri, proporzionale alla riduzione delle nascite (fig. 1) e che da quando è stato istituito il D.H., 1979, sono diminuiti i ricoveri ordinari e le visite ambulatoriali, a vantaggio dell'ospedalizzazione diurna (fig. 2).

L'indice di ospedalizzazione totale risulta pressoché costante, mentre l'indice di ospedalizzazione in degenza ordinaria del periodo 79-90 è significativamente inferiore all'indice di ospedalizzazione totale dello stesso periodo, 31 ± 7 vs $70,4 \pm 14,3$ $p < 0,001$.

La degenza media complessiva, relativa al periodo 79-90, è significativamente inferiore alla degenza media ordinaria, $4,9 \pm 2$ vs 8 ± 1 , $p < 0,001$.

Questi dati dimostrano che il D.H. è efficace nel ridurre i ricoveri ordinari, che vengono riservati per i casi più gravi e impegnativi, senza incidere sulla qualità dell'assistenza.

Ulteriori prove di questo sono i dati relativi al 1988 quando l'attività del D.H. fu sospesa per ottenere un riconoscimento amministrativo, almeno formale, a questo tipo di ospedalizzazione.

Nella tab. 2 sono riportate le frequenze delle diagnosi di dimissione dal D.H. e dalla degenza ordinaria relative al 1990. Dalle caratteristiche dei ricoveri ordinari si può rilevare come il numero delle degenze ordinarie non sia ulteriormente comprimibile, salvo l'adozione di misure tendenti a promuovere la prevenzione primaria di alcune patologie come gli incidenti domiciliari. Il Pronto Soccorso pediatrico può, inoltre, avere avuto un ruolo nel selezionare gli accessi in degenza ordinaria rendendo trascurabili il numero dei ricoveri inutili o di dubbia utilità.

I ricoveri inutili o di dubbia utilità rappresentano invece il 25% di tutti i ricoveri in D.H.

Nella tab. 3 sono riportati la via di accesso al ricovero in D.H. e, per le patologie principali, il numero di accessi medi per paziente.

Si può notare che per le patologie proprie vi è un buon utilizzo del D.H.,

caratterizzato da un numero corretto di accessi per paziente in relazione alla patologia.

Relativamente al diabete il numero dei pazienti è alto, 47, per la mancanza di un centro di riferimento per gli adulti. Il 95% di questi pazienti ha avuto un 1° ricovero in degenza ordinaria e solo 1 di quelli seguiti in D.H. ha avuto, nel 1990, un ricovero in degenza ordinaria. La media dei ricoveri per anno è di 2,8. I ricoveri per convulsioni, asma, infezioni delle vie respiratorie inferiori, infezioni delle vie urinarie, diarrea cronica provengono in varia percentuale (mediamente in parti uguali) dalla degenza ordinaria e dal medico curante. La presenza media in D.H. è di 1,5 accessi l'anno.

Va sottolineato che i pazienti affetti da uropatie, che rappresentavano uno dei gruppi più numerosi all'inizio del servizio, sono oggi relativamente pochi a causa delle frequenti diagnosi ecografiche prenatali e delle terapie correttive precoci.

I pazienti affetti da neoplasie, dopo il ricovero diagnostico in degenza ordinaria, sono stati inviati al D.H. per eseguire la chemioterapia suggerita caso per caso da centri specialistici.

Anche questi dati dimostrano che un corretto ricovero in D.H. può diminuire le presenze in degenza ordinaria.

I ricoveri in D.H. impropri o di dubbia utilità, ovvero quelli che hanno richiesto indagini semplici e accessibili (esami sierologici, radiologia tradizionale) e da cui non è emersa alcuna patologia significativa, sono stati richiesti dal medico curante e hanno determinato un iperutilizzo del D.H. del 33% a discapito delle prestazioni nell'ambulatorio di 2° livello.

Riteniamo pertanto che l'andamento ideale dei ricoveri totali e quindi dell'indice di ospedalizzazione debbano essere rivisti alla luce di questi dati.

Le motivazioni di questo fenomeno sono a nostro parere dovute a:

- evitare il pagamento dei tickets sanitari;
- risparmio di tempo e soddisfazione dell'utenza;
- scarsa propensione del medico di base, specie se pediatra, ad inviare i propri assistiti all'ambulatorio pediatrico ospedaliero;
- mancato interesse della struttura ospedaliera a ridurre il numero dei ricoveri, per la minaccia di ulteriori riduzioni di flussi finanziari e di personale;
- difficoltà degli ospedali generali a programmare ambulatori con personale esperto nelle singole sottospecialità.

Conclusioni

Poiché gli obiettivi attuali dell'assistenza sanitaria sono di ottenere il massimo soddisfacimento dei bisogni dell'utenza con un contemporaneo contenimento delle spese finanziarie, ci sembra che l'ospedalizzazione diurna rappresenti un valido strumento per ridurre la presenza in degenza ordinaria dei pazienti. Un qualificato raccordo tra reparto di degenza ordinaria e D.H. sembra potersi realizzare facilmente come è dimostrato dall'analisi dei flussi

dei pazienti, più che soddisfacente.

Più problematico è il rapporto tra medico di base, ambulatorio di 2° livello, D.H. La sovrapposizione che esiste per alcuni aspetti diagnostici tra ambulatorio e D.H. fa preferire, per i motivi sopra citati, il ricovero in D.H.

Sarebbe perciò auspicabile che l'accesso al D.H. fosse filtrato da un ambulatorio gratuito, come è filtrato dal Pronto Soccorso l'accesso alla degenza ordinaria.

Occorre peraltro che ai responsabili dei reparti pediatrici ospedalieri siano assicurate risorse stabili e sufficienti in relazione al bacino di utenza (indice di ospedalizzazione) e non a quello del tasso di occupazione dei posti letto.

Quando, anziché su quest'ultimo parametro, gli indici di qualità si valuteranno sull'efficacia del servizio e sul gradimento dell'utenza, sulla scorta delle migrazioni dei pazienti, ci sarà maggiore interesse da parte dei responsabili dei reparti pediatrici a regolare i flussi intraospedalieri e a promuovere protocolli filtro tra medici di base e ospedale.

La sovrapposizione tra D.H. e ambulatorio specialistico è in fondo un non problema, ma è necessario che risorse assistenziali non siano sottratte al ricovero con il rischio di ridurre l'efficacia.

Tab. 1 - Andamento dei ricoveri nella Divisione di Pediatria di Arezzo.

Anno	Dimessi	H	D.H.	Osp. T.	Osp. H.	D.M.	D.M.H.	Nati	Amb.
1975	2667	2667		74				2424	
1976	2019	2019		56				2247	
1977	1907	1907		53				2110	
1978	2381	2181	200	66	61			2054	
1979	1966	1577	389	55	44	7.19	8.59	1949	3152
1980	2584	1255	1329	72	35	6.57	8.88	1812	2475
1981	2742	1149	1593	78	32	6.67	9.45	1733	1997
1982	2710	1065	1645	77	30	6.45	9.41	1733	2672
1983	2435	995	1440	69	28	6.78	9.02	1686	1539
1984	2260	533	1727	64	15	1.65	7.00	1697	1667
1985	3068	1319	1749	87	37	3.19	7.04	1754	1428
1986	2888	1221	1667	82	34	2.98	7.04	1621	1421
1987	2482	1251	1231	83	35	3.66	7.25	1594	1314
1988	1087	1010	77	37	28	7.35	7.91	1616	2315
1989	1723	950	773	61	26	3.88	7.04	1604	1528
1990	2243	1040	1203	80	29	2.68	7.23	1605	1486

H = ricoveri ordinari

D.H. = ricoveri in D.H.

Osp. T. = indice di ospedalizzazione totale

Osp. H. = indice di ospedalizzazione in degenza ordinaria

D.M. = degenza media complessiva

D.M.H. = degenza media dei ricoveri ordinari

Amb. = visite in ambulatorio divisionale.

Tab. 2 - Frequenza (%) delle diagnosi di dimissione nel 1990.

Diagnosi	tipo di ricovero	
	diurno	ordinario
Incidenti	0	17,2
Malattia acuta	0	5,6
Malattia acuta (follow-up)	8,0	0
Patologia gastroenterica acuta	0	16,7
Patologia chirurgica dell'addome	0	3,8
Diarrea cronica	3,8	0,7
Dolori addominali ricorrenti**	1,8	0
Enuresi, stipsi	0,5	0,2
Epatopatie, profilassi HBV	8,2	1,0
Accertamenti nutrizionali	5,8	1,2
Glomerolupatie	1,6	1,0
Uropatie	6,0	2,5
Infezioni vie respiratorie superiori acute	0	11,6
Infezioni vie respiratorie superiori ricorrenti*	4,4	0
Infezioni vie respiratorie inferiori	3,7	10,2
Asma bronchiale	1,6	5,3
Allergopatie	3,0	0
Patologia ematologica	2,8	3,1
Diabete mellito	13,0	1,2
Endocrinopatie, obesità	2,8	2,1
Neoplasie	3,0	1,0
Cardiopatie, lipotimie	1,4	2,2
Patologia neurologica e psichiatrica	2,8	2,5
Patologia convulsiva	5,0	6,0
Patologia articolare, connettiviti	1,1	0,4
Malattie infettive diffuse	0	3,9
Malformazioni	0,4	0
Cefalea*	2,3	0,2
Febbricola**	4,2	0,4
Accertamenti per intervento*	1,8	0
Accertamenti**§	9,8	0

* ricoveri in D.H. di dubbia utilità

** ricoveri in D.H. inutili

§ pazienti ricoverati in D.H. senza un preciso quesito diagnostico che non presentavano alcuna patologia significativa.

Tab. 3 - Modalità di accesso al D.H. e numero di accessi per anno per paziente.

Diagnosi di dimissione	dal medico curante	dal Reparto	n° accessi
Diabete mellito	5%	95%	2,8
Patologia convulsiva	70%	30%	1,5
Asma	85%	15%	1,4
Infezioni vie respiratorie superiori ricorrenti	100%	0	1,1
Infezioni vie respiratorie inferiori	80%	20%	1,4
Uropatie	65%	35%	1,4
Glomerulopatie	20%	80%	1,7
Diarrea cronica	50%	50%	1,5
Neoplasie	0	100%	3,3
Dolori addominali ricorrenti	100%	0	1,2
Accertamenti	100%	0	1,1
Accertamenti per intervento	100%	0	1,2
Endocrinopatie, obesità	20%	80%	2,2
Febbricola	100%	0	1,2
Cefalea	100%	0	1,3

Fig. 1 - Relazioni tra nascite e ricoveri totali per il periodo 75-90. Retta di regressione e scostamenti dalla retta interpolata dei dati.

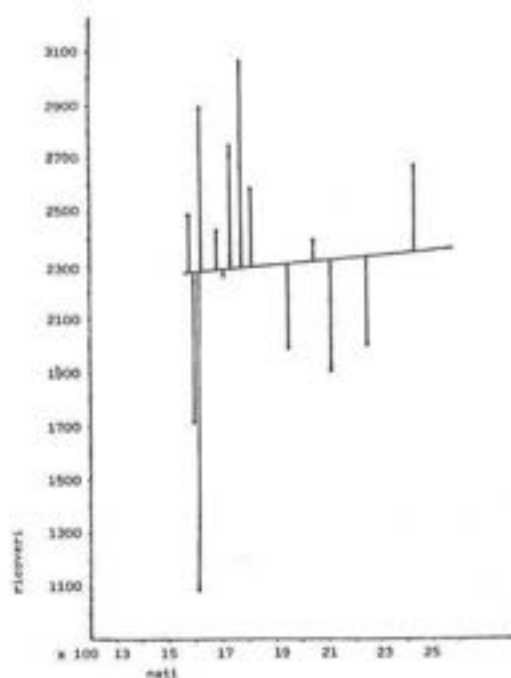
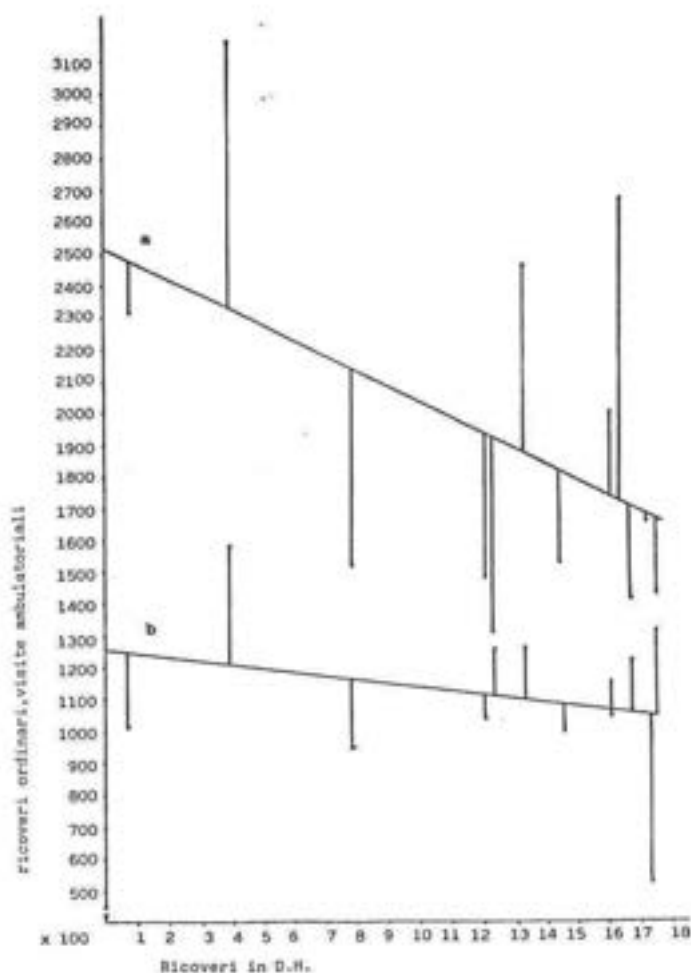


Fig. 2 - Relazione tra ricoveri in D.H. e visite ambulatoriali (a) e tra ricoveri in D.H. e ricoveri ordinari (b) per il periodo 79-90. Retta di regressione e scostamenti dalla retta interpolata dei dati.



BIBLIOGRAFIA

- Biasini G.: L'ospedale di giorno pediatrico. Riv. Ital Ped. 6, 667, 1980.
- Guzzanti E. et al.: Aspetti moderni dell'organizzazione sanitaria: il day hospital. Federazione Med. 7, 628, 1984.
- Imperato C. et al.: Premessa e criteri generali per l'attività dell'ambulatorio e dei day hospital nelle strutture pediatriche. Riv. Ital Ped. 14, 234, 1988.
- Lepore L. et al.: Tentativo di valutazione in termini costi/benefici di un servizio di day hospital dopo sette anni di attività. Riv. Ital Ped. 8, 189, 1982.
- North F.: When should a child be in hospital? Pediatrics 57, 540, 1976.

FOLLOW-UP NEUROPSICOCOMPORTAMENTALE DEL NEONATO A RISCHIO

G. SABATINO - S. DOMIZIO

*Cattedra di puericultura e servizio di patologia neonatale
Università degli Studi «G. D'Annunzio» - Chieti*

Introduzione - Aspetti epidemiologici

Le indagini epidemiologiche eseguite prima dell'avvento della terapia intensiva neonatale, sui sopravvissuti con peso alla nascita (PAN) <1500 g, avevano rilevato una elevata incidenza di handicaps (33-70%) ed avevano indotto a formulare previsioni ancora più pessimistiche per il futuro sulla base del prevedibile aumento degli indici di sopravvivenza con le nuove cure.

Tuttavia il miglioramento della situazione socioeconomica e dell'assistenza alla gestante a rischio, unitamente all'impiego di cure neonatali sempre più intensive e sofisticate, determinando, negli ultimi anni, una netta diminuzione della mortalità dei nati pretermine e/o con peso alla nascita molto basso, si è generalmente associato, anche se non in maniera univoca, ad un miglioramento della prognosi a distanza.

È evidente, comunque, che anche se il loro divenire è generalmente soddisfacente questi soggetti presentano un rischio maggiore, rispetto ai neonati a termine, di handicaps a distanza.

Con tale termine si intendono quelle anomalie che a lungo termine, colpendo un'importante funzione, riducono in modo variabile le possibilità di condurre una vita normale o di inserirsi in maniera soddisfacente nel mondo del lavoro.

Queste anomalie comprendono: paralisi cerebrali, ritardo mentale, deficit sensoriali gravi come la cecità e la sordità, disturbi dell'apprendimento, del comportamento e del linguaggio.

In realtà il concetto di handicap dovrebbe essere esteso anche ad altri tipi di problematiche, che non necessariamente si associano al danno neurologico, come ad esempio sequele polmonari e deficit di crescita.

Viene attualmente riportata una frequenza globale di handicaps di circa il 20% nei neonati con PAN <1500 g e valori di circa la metà in quelli con PAN di 1501-2000 g. Nei neonati con PAN estremamente basso (<1000 g), che nelle casistiche del passato comparivano raramente, la frequenza di handicaps gravi o moderati arriva al 32%; occorre, infine, tenere conto degli esiti lievi che generalmente non vengono diagnosticati nella prima infanzia e che in questo gruppo di bambini hanno un'incidenza molto variabile.

Nell'ambito di queste percentuali, le casistiche più recenti, riferiscono una diminuzione delle paralisi cerebrali ed in genere dell'handicap grave gra-

zie alla migliore qualità dell'assistenza perinatale, mentre l'handicap medio-lieve (disturbi del comportamento, dell'apprendimento, del linguaggio ed anomalie sensoriali) sembra essere in aumento.

Probabilmente ciò può essere dovuto sia ad un affinamento dei mezzi diagnostici sia ad una maggiore sensibilizzazione, nei confronti di questo tipo di problematiche, del personale deputato ai controlli a distanza.

Quanto detto finora ha messo in evidenza un aspetto particolarmente interessante ed importante dell'assistenza al neonato a rischio: il proseguimento delle cure nel corso dello sviluppo.

Si rende, pertanto, importante programmare per questi bambini, oltre ai controlli raccomandati per tutti i neonati, controlli più sistematici ed approfonditi nell'ambito di un programma di intervento globale.

Questa necessità, oggi da tutti condivisa, è tradotta nella pratica del follow-up.

Selezione dei soggetti da controllare

La selezione dei soggetti da inserire in un programma di follow-up, secondo l'Accademia Americana di Pediatria ed Ostetricia, va fatta tenendo conto dei seguenti importanti fattori di rischio perinatali:

- peso alla nascita < 1500 g ed età gestazionale < 34 settimane
- ritardo di accrescimento intrauterino
- asfissia perinatale
- indice di Apgar < 3 a 5 min.
- ritardo di comparsa o perdita di respirazione spontanea (> 5 min.) che ha richiesto ventilazione meccanica
- convulsioni, ipotonia, emorragia intracranica
- iperbilirubinemia > 20 mg/dl nei nati a termine
- malattie genetiche, alterazioni metaboliche, sindromi dismorfiche o anamnesi positiva per tali malattie nei familiari
- anamnesi positiva per infezioni prenatali o neonatali
- persistenza del dotto di Botallo con scompenso cardiaco
- sepsi
- ipotermia.

Tra i fattori postneonatali sfavorevoli un ruolo importante sullo sviluppo neuropsicocomportamentale è rappresentato dal basso livello socio-economico familiare e da ospedalizzazioni protratte.

Eventi perinatali ed esiti a distanza

Per quel che riguarda in maniera più specifica gli esiti neurologici si può dire che essi possono essere vari per qualità e gravità in rapporto alla regione cerebrale interessata e all'entità del danno subito. Diverse, infatti, possono essere le funzioni cerebrali compromesse nel caso che una noxa patogena sia intervenuta in epoca prenatale, perinatale o postnatale. Si potranno, pertan-

to, avere danni delle funzioni cerebrali associative più alte con esiti mentali, disturbi della funzione motoria, disturbi dell'equilibrio; tutti questi danni possono essere di diversa gravità e variamente associati.

Oltre ai fattori ambientali e sociali, le condizioni che, determinando un danno organico cerebrale, possono successivamente portare ad un handicap neurologico vengono comunemente distinte in prenatali, perinatali e postnatali.

Esse comprendono le anomalie dello sviluppo cerebrale, l'encefalopatia ipossico-ischemica, l'emorragia endocranica, le encefalopatie metaboliche, le infezioni intracraniche ed i traumi perinatali.

Alcune di queste cause possono essere responsabili della contemporanea comparsa di svariati difetti della funzione cerebrale, altre, invece, compromettono in maniera più specifica una sola funzione.

La prematurità non rappresenta di per sé una causa diretta di danno neurologico, però può essere un fattore predisponente in quanto ad essa si associano spesso diverse situazioni che causano danno neurologico come la malnutrizione fetale, le infezioni, l'asfissia, l'emorragia endocranica, le alterazioni metaboliche, ecc.

Una volta individuate le cause responsabili di danno cerebrale si rende necessaria la valutazione funzionale del sistema nervoso, anche se, attualmente, non sembra disponibile uno schema unico, valido per ogni bambino e per ogni esaminatore.

Una prima distinzione va fatta a seconda che si tratti di un neonato a termine o pretermine.

Nel primo caso gli esami neurologici più completi sembrano essere quelli di Saint-Anne Dargassies e quelli di Precht e Baintema, che, tuttavia, non possono essere eseguiti se il neonato è in una situazione di grave pericolo di vita e quindi sottoposto a monitoraggi continui, a terapie invasive e circondato da attrezzature che impediscono l'applicazione di qualsiasi rigida tecnica di esame neurologico. In tal caso la maggior parte degli Autori sono d'accordo nell'utilizzare quelli che vengono indicati come sintomi neurologici di allarme:

- apatia, ipomotilità
- difficoltà ad alimentarsi
- crisi di apnea gravi e ripetute
- crescita anomala del capo
- pianto anormale
- asimmetrie posturali e nei movimenti
- agitazione, ipereccitabilità, clonie marcate
- deviazione del capo e degli occhi
- ipertonìa, opistotono obbligato
- perdita di variabilità nei parametri fisiologici.

Esiste anche la possibilità di uno studio comportamentale del neonato, in particolar modo del neonato a termine, grazie all'uso di «items» da inclu-

dere nella valutazione clinica routinaria che permettono di determinare il grado di vigilanza, le risposte uditive e visive e le modalità con cui il neonato risponde quando viene svegliato o tranquillizzato.

Correlazioni tra tipo di patologia cerebrale ed handicaps

Negli ultimi anni grazie all'uso sempre più diffuso dell'ecografia cerebrale, della TC cranica e della RMN dell'encefalo si è riusciti a definire, in maniera migliore, la morfologia e l'entità delle lesioni, fornendo, così, nuove prospettive sia diagnostiche che prognostiche.

Diverse sono le patologie cerebrali che possono correlarsi con il successivo sviluppo di handicaps.

Le più importanti sembrano essere le convulsioni neonatali, l'encefalopatia ipossico-ischemica e l'emorragia della zona germinativa con la relativa emorragia intraventricolare (GMH-IVH).

Per quanto riguarda le convulsioni neonatali si può dire che la loro prognosi è migliorata nel corso degli ultimi anni, mentre nei sopravvissuti l'incidenza delle sequele neurologiche, rappresentate da ritardo mentale, deficit motori ed epilessia, è cambiata molto meno ed è approssimativamente del 30-35%.

I metodi di approccio più comune nella stima degli esiti a distanza delle convulsioni sono l'EEG e la valutazione delle malattie neurologiche che le sottendono.

Secondo Monod, Rose e Lombroso lo studio dell'EEG intercritico è il più importante fattore nel determinare la prognosi a distanza delle convulsioni neonatali. In particolare i tracciati con anomalie gravissime (inattivo e parossistico) ed i tracciati con anomalie gravi (lento e di basso voltaggio con sovraccarico di grafoelementi patologici) hanno sempre una prognosi gravissima con percentuali di sequele che variano dal 50 al 90-95%; mentre, al contrario, un tracciato intercritico normale ha sostanzialmente una prognosi favorevole (percentuale di sequele <10%).

Valore prognostico ha anche la presenza o l'assenza di correlazione tra caratteristiche EEG e caratteristiche cliniche: se si osserva una buona correlazione elettroclinica la prognosi è meno sfavorevole che se si riscontra una dissociazione elettroclinica, cioè crisi EEG senza corrispettivo clinico e crisi cliniche senza corrispettivo EEG.

La prognosi delle convulsioni neonatali è, anche, direttamente correlata con la natura dei processi neuropatologici che hanno condizionato l'insorgere delle crisi.

I neonati con encefalopatia ipossico-ischemica associata a convulsioni hanno uno sviluppo normale nel 50% dei casi.

L'emorragia subaracnoidea primaria presenta una buona prognosi pur in presenza di una sintomatologia convulsivante, mentre differente è il significato prognostico della emorragia intraventricolare grave (sviluppo normale

<10%).

Quasi tutti i bambini con ipocalcemia ad insorgenza tardiva associata a crisi convulsive ed appropriatamente riconosciuta e trattata presentano un follow-up normale; nel caso in cui l'ipocalcemia insorga precocemente il successivo sviluppo neurologico sarà normale nel 50% dei casi. Ciò si verifica anche nel caso delle ipoglicemie responsabili di crisi convulsive e nelle meningiti batteriche.

L'encefalopatia ipossico-ischemica comprende numerose condizioni neuropatologiche:

- necrosi neuronale selettiva
- stato marmorato
- danno cerebrale parasagittale
- leucomalacia periventricolare
- necrosi cerebrale ischemica focale e multifocale (porencefalia, idranencefalia, encefalomalacia multicistica).

Le manifestazioni cliniche e le sequele a lungo termine sono direttamente correlate con la localizzazione topografica del danno cerebrale.

Per quanto riguarda la necrosi neuronale selettiva il follow-up evidenzia, come conseguenza di danno corticale cerebrale, ritardo mentale, tetraparesi spastica e disordini convulsivi. Difficoltà nella suzione e nella deglutizione possono essere correlati a danno dei nuclei bulbari, sebbene alcuni bambini possono manifestare, anche sintomi caratteristici di danno dei motoneuroni superiori. Iperattività e deficit delle capacità attentive sono determinati dal coinvolgimento dei neuroni del sistema reticolare.

Le sequele a distanza dello stato marmorato sono rappresentate da coreoatetosi come conseguenza di danno dei gangli della base, ritardo mentale associato a danno corticale cerebrale e successivamente a danno talamico ed infine tetraparesi spastica probabilmente dovuta a danno della corteccia cerebrale o della sostanza bianca sottocorticale.

Le sequele del danno cerebrale parasagittale sono per gran parte sconosciute; i dati attualmente in nostro possesso permettono di affermare che la tetraparesi spastica è l'esito più frequente come conseguenza di un insulto della corteccia cerebrale e della sostanza bianca sottocorticale.

La leucomalacia periventricolare è caratterizzata da necrosi della sostanza bianca periventricolare adiacente all'angolo esterno del ventricolo laterale. Questa regione dal punto di vista della circolazione arteriosa è una zona di confine tra il territorio delle arterie perforanti (rami della cerebrale media) e le arterie posteriori coroidali (rami della cerebrale posteriore) e risente immediatamente di una caduta di flusso. In questa sede passano le vie piramidali dirette agli arti inferiori; tale evento è, dunque, responsabile a distanza di diplegia spastica (forma più comune di paralisi del pretermine rappresentando l'81% di esse).

Se poi la lesione necrotica è più estesa possono essere coinvolte anche

le fibre dirette agli arti superiori.

Per quanto riguarda infine la necrosi cerebrale ischemica focale e multifocale l'emiparesi e la tetraparesi spastica rappresentano le principali sequele a lungo termine cui possono associarsi ritardo mentale e manifestazioni convulsive. Tutte queste patologie sono da mettere in relazione ad una sofferenza della corteccia cerebrale ed a necrosi della sostanza bianca sottocorticale a volte associate a formazioni cistiche.

La determinazione della prognosi nel neonato che presenta un danno ipossico-ischemico è resa ardua dalla difficoltà di definire l'entità del danno. In questo senso possono essere utili il riscontro di:

— punteggio di Apgar <3 persistente (fino a 20 min.). Si è visto, infatti, che neonati con tale indice di Apgar hanno un aumentato tasso di mortalità ed una più elevata incidenza di danni cerebrali;

— presenza di una sindrome neurologica neonatale che, secondo Volpe, è l'unico e migliore segno indicativo di un avvenuto danno ipossico-ischemico. Quindi, oltre ai segni dell'asfissia perinatale e ad un basso punteggio di Apgar, l'identificazione di sintomi neurologici (e probabilmente solo loro) quali le convulsioni e la durata dei sintomi stessi è il migliore indice di rischio per lo sviluppo di successivi deficit neurologici;

— quadri neuroradiologici alterati rilevabili alla scintigrafia con tecnezio, alla ultrasonografia cerebrale, alla T.C. ed alla RMN dell'encefalo. In particolar modo si correlano con successivi deficit neurologici le alterazioni evidenziabili a livello dei gangli della base e del talamo e le lesioni ischemiche focali e multifocali.

Per quanto riguarda, infine, la GMH-IVH la sua prognosi va considerata sia in termini di esiti a breve termine (tasso di mortalità e sviluppo di dilatazione ventricolare progressiva) che a lungo termine (sequele neurologiche). Questi ultimi, rappresentati da diplegia e tetraparesi spastica associate o meno a ritardo intellettivo, presentano un'incidenza variabile dal 5 al 40% dei casi a seconda dell'estensione dell'emorragia. Tale incidenza aumenta in maniera drammatica nei neonati che presentano anche un coinvolgimento emorragico intracerebrale.

Fra i vari esiti neurologici riportati il ritardo mentale nei suoi vari gradi compare nel pretermine con frequenza statisticamente significativa; le cause di questo tipo di patologia sono già state enumerate precedentemente. Bisogna aggiungere che il neonato pretermine può trovarsi a vivere con frequenza maggiore degli altri in un ambiente socio-familiare sfavorevole sia perché la nascita pretermine compare più spesso proprio nelle classi sociali più basse sia perché il rapporto madre-bambino può essere disturbato dalle situazioni che contornano la nascita pretermine: nascita inattesa che trova la madre impreparata e che viene vissuta non come un evento gioioso ma carico di ansie e senso di morte imminente, separazione prolungata madre bambino, difficoltà di acquisizione dei ritmi alimentari, difficoltà di acquisizione del ritmo

sonno-veglia, ecc.

Indagini statistiche effettuate in diversi Centri e Paesi hanno evidenziato una percentuale maggiore di ritardi mentali di vario grado anche nei nati di basso peso.

Problemi diagnostici

Nel corso del primo anno di vita la diagnosi di danno cerebrale grave è generalmente semplice, mentre le forme medio-lievi possono essere di più difficile individuazione e, quindi, evidenziate in seguito.

D'altra parte anomalie lievi e protratte del tono muscolare, dette «transitorie», sono molto frequenti nel pretermine (40-80% a seconda delle casistiche); esse consistono in variazioni del tono muscolare (ipertonia o ipotonia) e persistenza degli automatismi primari oltre l'epoca prevista che possono, talora, simulare una paralisi cerebrale. Scompaiono entro il secondo anno di vita; possono, comunque, essere spia di un danno cerebrale minimo ad insorgenza in età scolare.

L'esame neurologico tradizionale deve essere integrato da un esame neuro-comportamentale nel corso del quale vengono valutati il cambiamento del tono muscolare nei vari distretti e la motricità spontanea (Amiel-Tison, Milani-Comparetti, Ferrari).

Tra i 12 e i 18 mesi la valutazione globale psicomotoria del pretermine può essere fatta utilizzando delle scale di sviluppo (Bayley, Brunet-Lezine, Gesell, Griffiths) correggendo i risultati ottenuti in base all'età gestazionale: questa modalità viene applicata dalla quasi totalità degli Autori, anche se esistono in letteratura studi che ne criticano l'impiego.

Una valutazione del grado di intelligenza e del linguaggio mediante tests adeguati (Stanford-Binet, WISC, WPPSI, Uzgiris-Hunt) può essere fatta a partire da 3-4 anni di età.

La valutazione psicometrica nei bambini con deficit sensoriali e del comportamento che possono influenzare il rendimento scolastico, anche in presenza di una intelligenza normale, può essere fatta solo dopo i 4 anni.

Le anomalie sensoriali, sia quelle di grado moderato che le forme gravi, possono sfuggire nel corso della prima infanzia ed anche successivamente se non vengono ricercate accuratamente.

Nei bambini a rischio per ROP si rendono necessari, oltre ai controlli durante la degenza, una visita a 6 mesi e, quindi, in caso di patologia, controlli annuali per seguire l'evoluzione degli esiti cicatriziali; in caso di normalità sarà, invece, utile un controllo ulteriore entro il secondo anno di vita.

È importante tenere presente che i pretermine sono soggetti a rischio anche per altri tipi di disturbi della visione, come strabismo, miopia, astigmatismo, malformazioni oculari, disturbi della motilità oculare.

La valutazione diagnostica si avvale della oftalmoscopia binoculare, dell'esame biomicroscopico del fondo e della periferia, della tonometria, della

fluorangiografia, della fluorangioscopia, dei potenziali evocati.

Per quanto riguarda la funzione uditiva nel nato pretermine a rischio essa va valutata entro il primo anno di vita; le tecniche più usate sono l'audiometria comportamentale, lo screening parentale, il Boel test, i potenziali evocati.

Problemi terapeutici

Sono fondamentalmente rappresentati da due aspetti:

- 1) Prevenzione del danno neuromotorio;
- 2) Cura del danno cerebrale strutturato.

Per quanto riguarda la prevenzione del danno neuromotorio essa va attuata, in bambini con sintomi predittivi di danno o nei soggetti considerati a rischio, già nei Centri di terapia intensiva neonatale utilizzando stimolazioni precoci tattili, visive, uditive, cenestetiche. Tale fase può essere continuata nei primi mesi di follow-up, a domicilio, coinvolgendo i genitori.

Al momento attuale è difficile dire se tali manovre siano realmente in grado di modificare la prognosi di tale soggetti, sicuramente, comunque, esse migliorano la relazione genitori-bambino. Per quel che riguarda, invece, la cura del danno cerebrale strutturato essa consiste in fisioterapia eseguita da personale specializzato cui si possono associare, in funzione delle necessità, terapia occupazionale, logoterapia, applicazione di protesi visive o uditive e trattamento ortopedico.

Anche in questa fase può essere utile e, quindi, richiesto il coinvolgimento dei genitori.

Conclusioni

I progressi nell'assistenza e nella cura al neonato malato, sostenuti dai migliorati tassi di sopravvivenza dei bambini pretermine e/o di peso molto basso giustificano il convergere degli interessi clinici su questa categoria di neonati e sul loro futuro.

Questa, dunque, può essere considerata una delle sfide più appassionanti della odierna terapia intensiva neonatale che, tuttavia, richiede revisioni continue delle tecniche di assistenza non soltanto per migliorare i risultati immediati, ma anche quelli a distanza.

Lo sforzo del neonatologo dovrebbe essere, pertanto, quello di migliorare i propri livelli di cura o, se ciò non fosse possibile, di concentrare in Centri altamente specializzati i casi ad alto rischio al fine di ridurre sempre di più gli esiti a distanza.

Il follow-up di questi bambini ad alto rischio va attuato soprattutto perché, una volta individuata una patologia, si possa iniziare il più precocemente possibile un adeguato intervento riabilitativo grazie al quale spesso si riesce ad ottenere la riduzione al minimo degli esiti permanenti o addirittura la loro scomparsa.

È evidente che la realizzazione di un siffatto programma richiede un lavoro di equipe che preveda una collaborazione attiva tra Centro di Patologia Neonatale, medico curante, diverse strutture socio-sanitarie a vari livelli e famiglia.

BIBLIOGRAFIA

1. Allemand F., Falivene F., Gloria-Bottini F., Nanei S.: L'encefalopatia ipossico-ischemica neonatale. Caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche ed evoluzione a distanza. Riv. Ital. Ped. 14, 35, 1988.
2. Aylward G.P., Pfeiffer S.I., Wright A., Verhulst S.J.: Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: a metaanalysis. J. Pediatr. 10, 515, 1989.
3. Bucci S., De Luca T.: Follow-up neurologico dei neonati di peso molto basso. In «Neonatalogia» di Bucci G., Marzetti G., Mendicini M. Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1986.
4. Cappella L., De Caris V., Gatti V., Frigieri G.: Evoluzione a breve e lungo termine nei neonati con encefalopatia postasfittica documentata con TAC, Eco, EEG. Atti 11 Convegno di Neurologia Neonatale. Modena, 27-28 Aprile 1990.
5. Colarizi P., Chiappe S., Paludetto R.: Requisiti e raccomandazioni per il follow-up del neonato a rischio. Neonatologica, Suppl. 1988.
6. Cooke R.W.I.: Cerebral palsy in very low birthweight infants. Arch Dis. Child. 65, 201, 1990.
7. Dalla Barba, Stefani D., Ruzza P., Benini F., Zaramella P., Calabrò L., Bricca P., Pettenà G., D'Este A., Zorzi C.: Sviluppo neuropsichico in neonati pretermine: valore predittivo dell'emorragia endocranica. Riv. Ital. Ped. 14, 310, 1988.
8. Fazzi E., Lanzi G., Piazza F., Melosi D., Ometto A., Rondini G.: Lo sviluppo neuropsichico del bambino di peso alla nascita inferiore o uguale a mille grammi: studio longitudinale. Neonatologica 4, 338, 1987.
9. Ford W.H., Kitchen W.H., Doyle L.W., Rickards A.L., Kelly E.: Changing diagnosis of cerebral palsy in very low birthweight children. AM. J. Perinat. 7, 2, 178, 1990.
10. Hoffman E.L., Bennet F.C.: Birth weight less than 800 grams: changing outcomes and influences of gender and gestation number. Pediatrics 86, 1, 27, 1990.
11. Kilbridge H.W., Daily D.K., Clafin K., Hall R.T., Maulik D., Grundy H.O.: Improved survival and neurodevelopmental outcome for infants less than 801 grams birthweight. Am J. Perinat. 7, 2, 160, 1990.
12. Marlow N., Hunt L.P., Chiswick M.L.: Clinical factors associated with adverse outcome for babies weighing 2000 g or less birth. Arch. Dis. Child. 63, 1131, 1988.
13. Klein N.K., Hack M., Breslau N.: Children who were very low birth weight: development and academic achievement at nine years of age. J. Dev. Behav. Pediatr. 10, 32, 1989.
14. Pidcock F.S., Graziani L.J., Stanley C., Mitchell D.G., Merton D.: Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. J. Pediatr. 417, 1990.
15. Saigal S., Szatmari P., Rosenbaum P., Campbell D., King S.: Intellectual and functional status at school entry of children who weighed 1000 grams or less at birth: A regional perspective of births in the 1980s. J. Pediatr. 409, 1990.
16. Volpe J.J.: Neurology of the newborn. W.B. Saunders, Philadelphia, 1987, p. 73.

17. Williamson W.D., Wilson G.S., Lifschitz M.H., Thurber S.A.: Nonhandicapped very-low-birth-weight infants at one years of age: developmental profile. *Pediatrics*, Suppl. 405, 1990.
18. Zorzi C., Benini F., Zaramella P., Dalla Barba B., Pettenà C., Stefani D., Chicconi I., Bricca P., Rubaltelli F.F., Cantarutti F.: Il neonato di peso molto basso (<1500 g). Mortalità ed esiti: studio longitudinale. *Riv. Ital. Ped.* 13, 146, 1987.
19. Zorzi C., Angonese I., Dalla Barba B., Zaramella P., Benini F., Stefani D., Cavedagni M., Bricca P., Ruzza P., Cantarutti F.: Leucomalacia periventricolare nel neonato pretermine e sviluppo neuropsichico. *Riv. Ital. Ped.* 14, 58, 1988.

LA VIOLENZA AL BAMBINO

Prof. C. DI BATTISTA

Primario Pediatra Ospedale di Giulianova

«MAXIMA DEBETUR
PUERO REVERENTIA»
GIOVENALE

Le cronache degli ultimi anni offrono testimonianze agghiaccianti di violenze a bambini: vessati, picchiati, sequestrati, ingiurati, mutilati da organi vitali, separati dai genitori per motivi politici, drogati, abbandonati, fatti oggetto di violenze sessuali, uccisi.

Il fenomeno è antico e la storia si ripete in ogni parte del mondo: anche sotto il tetto familiare la violenza esplose in tutte le sue forme, sessuale, psicologica e fisica e le vittime sono spesso bambini di pochi anni.

I documenti in nostro possesso dimostrano che tanto più si risale nella storia dell'Umanità tanto peggiore sembra essere stata la condizione dell'infanzia.

Nel 1926 Parisot, medico legale, ed il Caussade, pediatra, presentavano al XII congresso di medicina legale di lingua francese una relazione sul tema «le sevizie verso i bambini» nella quale rimarcavano la scarsa rilevanza sociale del fenomeno, peraltro documentata con vigore da un altro medico legale francese, il Tardieu, fin dal 1860.

Tab. 1

- 1 — Negazione del problema;
- 2 — Riconoscimento degli aspetti più sensazionali e tragici;
- 3 — Riconoscimento del maltrattamento fisico e dell'incuria;
- 4 — Leggi e risorse della collettività per soccorrere il bambino e la famiglia;
- 5 — Riconoscimento dell'abuso psicologico e di quello sessuale.

da Kempe 1978

Nell'exkursus storico di Parisin e Caussade si sottolinea chiaramente come già nella legge delle dodici tavole, ed in seguito nel diritto romano, il bambino fosse oggetto di ogni diritto da parte del padre, anche di vita.

L'eredità del diritto romano espressione dell'etica sociale dell'epoca, ha esercitato la sua influenza sino al Medio Evo ed all'Era Moderna, allorché

la violenza ai minori poteva essere la regola non solo in ambito familiare, ma anche scolastico e lavorativo.

Se l'arte è lo specchio della condizione umana, allora nella letteratura sono registrate tutte le sofferenze dell'infanzia che è la prima e forse la più importante esperienza dell'uomo.

La triste condizione umana trova una sensibile eco nei romanzi dei grandi scrittori del XIX sec. (Balzac, Zola, Valles, George Sand, Dickens) che, nello spirito umanitario e positivista del secolo, contribuirono a migliorare l'attenzione, i sentimenti ed i comportamenti della società verso l'infanzia. Anche Dostoevski tratta il tema della sofferenza infantile collegandolo però a quello più vasto dell'ingiustizia nel mondo ed ai poteri di Dio.

Questi autori, scrive Pietro Citati, compresero come il delitto verso l'infanzia fosse uno dei più temibili della storia umana.

Importanti progressi nella conoscenza medica del maltrattamento infantile si ebbero negli anni 50 per opera di Caffey, Silverman, Wolley and Evans che descrissero da radiologi pediatri varie lesioni traumatiche, non accidentali nell'infanzia.

Nel 1962 Kempe e collaboratori, nel fondamentale lavoro dal titolo «The battered child» successivamente riproposto con quello più ampio di «Child abuse and neglect», delineavano in maniera chiara e scientifica il complesso quadro dell'abuso all'infanzia, con una visione della violenza non ristretta alle sole condizioni che minano l'integrità fisica del bambino, ma anche a quelle situazioni che rappresentano pregiudizio e limitano le potenzialità innate di ogni individuo.

Lo stesso autorevole studioso alcuni anni dopo, fissava le tappe obbligate che ogni Paese attraversa nella presa di coscienza del problema (Tabella 1). Quasi contemporaneamente Rezza e coll. focalizzavano il problema dell'abuso e della violenza all'infanzia nel nostro Paese; ulteriori importanti contributi venivano negli anni successivi da altri autori (Caffo, Guaraldi, Nordio, Panizzon, Saputo).

Il maltrattamento manifesto è meno frequente di quello sottilmente strisciante rappresentato da situazioni di tipo genitoriale. La gran parte dei maltrattamenti avvengono proprio in ambito familiare specie quello «occulto» generalmente di lunga durata. Quali le cause? sicuramente molteplici vista la complessità e l'ampiezza del problema. La famiglia come tramite tra «Pubblico e Privato» è generalmente il punto di arrivo di tutte le tensioni della società: su di essa si scaricano le sollecitazioni e gli stimoli positivi e negativi che si producono all'interno della società reale.

Accanto alla famiglia molecolare tradizionale (tuttora struttura portante della società) sono sorti nuovi tipi di famiglie: a doppia carriera, unioni libere, famiglia comunitaria, famiglie con solo madre e figli o più raramente padre e figli per l'estendersi di separazione e di divorzi.

Mariti e mogli possono spingersi vicendevolmente alla follia, ma posso-

no divorziare. I bambini sono indissolubilmente legati ai loro genitori (R.D. Laing). Il vento impetuoso del 68 ha investito la famiglia, le nuove generazioni l'hanno contestata ed è stata anche violentemente coinvolta dalle leggi sul divorzio e sull'aborto ed allora è entrata in crisi, dapprima in maniera latente e successivamente in modo clamoroso quando gravi sono divenute le carenze dei servizi sociali, la scarsità degli alloggi, la situazione economica che ha colpito le classi più deboli, le «nuove povertà».

È più interessante notare come vengano usati indifferentemente i termini di violenza, abuso, maltrattamenti, anche se il termine «abuso» derivato dalla letteratura anglosassone è da alcuni ritenuto limitativo e non idoneo a comprendere tutte le possibili forme di maltrattamento dolose o colpose, volontarie od involontarie alle quali il bambino può essere sottoposto (Canale). Gil definisce abuso al bambino «ogni atto di inazione, da parte di individui, istituzioni o della società complessiva e le condizioni che ne conseguono in quanto privano i bambini di eguali diritti sociali, economici e politici ed interferiscono con il loro sviluppo ottimale». Una possibile classificazione di maltrattamenti può essere quella della Tabella II.

Tab. 2 - Classificazione dei maltrattamenti.

Violenza fisica

Incuria: Nutrizione e igiene, cure mediche, pericoli fisici e sociali.

Abuso sessuale: Molestie, corruzione, incesto, sfruttamento.

Maltrattamento emozionale e/o psicologico: Mancanza di ambiente amorevole, rimproveri, derisione, disprezzo, terrore, reiezione.

Maltrattamento iatrogeno

Sindrome di Munchausen per procura

Medical shopping per procura

La frequenza della violenza all'infanzia è difficilmente valutabile; secondo Panizon «si tratta di una situazione dalle proporzioni non conosciute e probabilmente irricognoscibili».

Questa affermazione potrà sembrare esagerata, ma sicuramente in questo campo non vi potrà mai essere il rigore epidemiologico applicato ad esempio alle malattie infettive ed ai tumori.

La non facile identificazione soprattutto in condizione di urgenza, le in-

certezze nella definizione e delimitazione, la scarsa sensibilizzazione al problema, la resistenza psicologica ad ammettere un fenomeno ritenuto aberrante, la tendenza al mascheramento da parte degli aggressori, della famiglia e della vittima stessa per motivi di orgoglio, onore o senso di colpa, induce il medico ad attenersi al suo ruolo «tecnico» preferendo curare la sintomatologia clinica senza fare una diagnosi più complessa e coinvolgente.

Si è tentato anche di delineare il volto della «famiglia abusante» indagando sull'età, sulla personalità, sulla cultura, sulle relazioni interfamiliari, sull'isolamento sociale, sulle caratteristiche del bambino sottoposto ad abuso, sulle difficoltà economiche, dovendo spesso concordare con quanto espresso dall'American Human Society «Il problema del maltrattamento infantile è un fenomeno comune ad ogni tipo di società: non conosce limitazione in rapporto al livello economico e culturale dei genitori. Casi di maltrattamento si sono verificati in famiglie ben organizzate ed efficienti come in famiglie disorganizzate e disgregate».

Unica opinione condivisa è quella che una precedente esperienza di violenza subita dai genitori nel corso dell'infanzia riemerge quando gli stessi divengono genitori.

Il medico pediatra e la legge

L'incapacità a «vedere» il maltrattamento è una delle cause del profondo silenzio che vi è in Italia a riguardo; solo in una piccola minoranza dei casi si può pensare ad un comportamento omissivo del medico che si astiene dal denunciare per paura di implicazioni in procedimenti giudiziari o di ritorsioni o perché «sente» l'inutilità della sua azione al fine di aiutare il bambino.

Non vorremmo che qualcuno dopo tanti anni di pediatria pratica generale affermasse come Solom «non ho mai visto un caso di maltrattamento infantile... semplicemente non lo cercavo».

Il pediatra per essere testimone e protagonista dovrà, come opportunamente segnalano Nordio e coll. saper trattare sia con il paziente «rappresentato dalla famiglia» sia con la famiglia del «paziente designato» riconoscendo le capacità relazionali del bambino già nel neonato e nel lattante. Sarà quindi testimone della condizione del bambino visto non soltanto come un possibile portatore di malattie ma come «soggetto» inserito nel contesto familiare e sociale.

Ne consegue l'obbligo di informarsi anche su tutto ciò che leggi impongono in ambito sanitario e professionale per meglio tutelare i suoi assistiti e per non sfuggire da eventuali responsabilità.

Sarà bene ricordare, prima di esaminare quale debba essere il corretto comportamento del medico una volta accertato il maltrattamento finalizzato alla protezione del fanciullo, le diverse figure di carattere giuridico nelle quali egli può trovarsi ad agire.

— Servizio di Pubblica necessità (art. 359 c.p.) operando come curante all'interno delle famiglie nell'ambito di una attività personale libera o convenzionata col S.S.N.

— Pubblico servizio (art. 358 c.p.) nell'assistenza ospedaliera

— Pubblico Ufficiale (art. 357) quale funzionario delle U.L.S.S. o come medico condotto.

Dal fatto di rivestire le qualifiche sopra indicate derivano al medico obblighi particolari quali quello del referto all'Autorità Giudiziaria (art. 365 c.p.) ovvero di denuncia alla stessa autorità (artt. 361-362 c.p.) di ogni reato per il quale si debba procedere d'Ufficio e del quale egli venga a conoscenza nell'esercizio della sua attività.

È opportuno ricordare inoltre che la legge 184 del 1983 sull'«adozione speciale» coinvolge anche il medico qualsiasi qualifica ricopra, nell'obbligo di segnalare al Tribunale dei Minorenni le situazioni di abbandono di cui viene a conoscenza.

Il pediatra avrà l'obbligo deontologico di un comportamento diligente, prudente ed attento a cogliere i segni di eventuali maltrattamenti ricordando quanto S.V. Fontana scrive: «il bambino maltrattato spesso non mostra nessun segno evidente di violenza fisica ma ha numerose piccole tracce di carenza affettiva, malnutrizione ed abuso... il bambino battuto è solo l'ultima fase dello spettro della sindrome da maltrattamenti».

Come si possono salvaguardare i diritti dei bambini, quale prevenzione all'abuso?

Sarà opportuno, prima di tracciare alcune considerazioni conclusive, riassumere i più rilevanti interventi sociali-legislativi a favore dei minori.

20 Novembre 1959 - le Nazioni Unite approvano la «carta dei diritti del fanciullo», documento che pur incompleto e vago doveva essere il punto di partenza per l'emergere delle istanze di tutela dei diritti-bisogni del bambino a livello degli ordinamenti giuridici dei vari Paesi.

1979 - Anno internazionale del fanciullo.

Novembre 1989 — l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite adotta la «convenzione sui diritti del bambino», documento dettagliato suddiviso in 54 articoli ove sono contemplati vari diritti di natura civile, sociale ed economica e per il quale sono occorsi dieci anni di studio.

Questo documento viene ratificato nel 1990 in occasione della Conferenza Internazionale sull'Infanzia indetta dalle Nazioni Unite.

A livello nazionale, con la legge del 4 maggio 1983 n° 184 «sulla disciplina dell'adozione e dell'affidamento dei minori», lo Stato assicura protezione all'infanzia, garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, e quindi anche del minore, e riconosce che ognuno di questi ha diritto ad essere educato nell'ambito della propria famiglia.

Numerose conferenze, convegni, seminari, tavole rotonde sono state organizzate negli ultimi anni per analizzare il mondo della famiglia, dei bambini, degli adolescenti, cercando di comprendere quali siano gli attuali bisogni. Si è dato problema ad un giusto carattere di interdisciplinarietà ed è sorta anche una associazione italiana per la prevenzione dell'abuso all'infanzia per iniziativa di cultori di diverse discipline; questa ha cercato di individuare i diversi aspetti dell'abuso e soprattutto di sensibilizzare al problema, e quindi ad una più efficace tutela dell'infanzia, operatori sociali e sanitari, magistrati, amministratori pubblici e forze politiche ed anche, in via generale, l'opinione pubblica, molto sensibile alla stampa quotidiana di grande informazione.

Le cronache giornalieri sono infatti piene di casi già «esplosi» che in parte potevano essere evitati analizzando meglio e preventivamente il rischio ambientale.

Tab. 3 - La prevenzione

rivolta a tutta la popolazione	PRIMARIA	Mira ad evitare quelle situazioni che possono condurre ad una prevaricazione del bambino. Sviluppo di una "cultura dell'attenzione" per il bambino e i suoi bisogni.
rivolta a fasce di popolazione «a rischio»	SECONDARIA	Mira ad individuare i fattori di rischio ed a trattare le famiglie nelle quali si riscontrano.
rivolta a fasce di popolazione nelle quali si sono già verificati abusi	TERZIARIA	Mira ad evitare il ripetersi di abusi ove si siano già verificati.

«Genitori inadeguati», un ambiente sociale generatore di gravi disagi, scarsità di risorse disponibili impediscono quella complessa «relazione d'attaccamento» tra genitori e figlio e sono potenziali creatori di violenze ed abusi.

La prevenzione dell'abuso può passare attraverso tre fasi (tab. 3)

La famiglia dovrebbe essere la sede privilegiata per creare quelle condizioni d'amore linfa vitale per l'accrescimento di ogni essere umano; quando non è possibile, bisogna creare un ponte di solidarietà che renda più facile ai bambini ed alla famiglia il superamento delle difficoltà con il minor danno possibile.

È necessaria soprattutto la creazione di una nuova coscienza verso i problemi dell'infanzia ed è per questo che ogni cittadino deve sentirsi coinvolto in questa grande crociata che in fondo egoisticamente riguarda anche il mondo degli adulti.

Provate infatti ad immaginare quale sarà il nostro futuro di anziani, quale solidarietà sarà possibile avere da una infanzia alla quale sono stati negati affetto, calore umano, rispetto, protezione, amore.

«CI SI IMPEGNA TROPPO POCO PER SALVAGUADARE LE CONDIZIONI MORALI DI UN AUTENTICA "ECOLOGIA UMANA"...». «L'UOMO È ANCHE CONDIZIONATO DALLA STRUTTURA SOCIALE IN CUI VIVE, DALL'EDUCAZIONE RICEVUTA E DALL'AMBIENTE».

Così il Santo Padre nel cap. XXXVIII dell'Enciclica *Centesimus Annus* richiama ancora una volta l'attenzione sul problema dell'Uomo.

È certo che in un quadro economico e sociale in così rapida evoluzione non si è avuto un adeguato avanzamento culturale.

Gli uomini di buona volontà devono prendere coscienza delle necessità che vengono dal mondo dei bambini e della famiglia più in generale, guidando e coordinando gli interventi in questo irresistibile movimento della Società che esige anche una nuova legge morale dalla quale non possiamo sottrarci.

BIBLIOGRAFIA

- J. Caffrey: *American Journal Roentgen*. 163-1946.
- F.M. Silverman: *American Journal Roentgen* 69-143-1953.
- D.G. Gil: *Violence against children: physical child abuse in the United States*. Harvard University Press, 1970.
- P. Parisot, L. Caussade: *Les sevcies euvres les enfants*. *Ann. Med. Leg.* 19, 1-1929.
- A. Tarbieu: *Etude medico-legale des belssures*. Paris 1868.
- P.V. Wooley, W.A. Evans: *Journal AM Med. Ass.*, 1955.
- J. Caffey: *Brit Journal Radiol.* 30-225-1957.
- V.J. Fontana: *N.Y. States Journal. Med.* 64-215-1964.
- C.H. Kempe e coll.: *The battered child Syndrome*. *Journ. Med. AM Ass.* 181-1962.
- C.H. Kempe: *Arch. Disease in childhood*. 28, 1971.
- M. Canale: *Il maltrattamento infantile. Aspetti medico legali*. *Fed. Medica* 1-1986.
- E. Caffo: *La distorsione generazionale precoce tra genitore e bambino: prospettive di prevenzione dell'abuso all'infanzia*. Unicopli. Milano.
- E. Rezza, B. De Caro: *Il maltrattamento dei bambini*. *Acta Ped. Latina* vol. 15-1962.

- E. Rezza: Il maltrattamento del bambino. Recenti acquisizioni nosologiche. Fed. Med. 1-1986.
- A. Vaccaro: Abusi all'infanzia ed intervento giudiziario. Bambino incompiuto n° 2-1986.
- Giovanni Paolo II: Lettera enciclica - Centesimus Annus - Cap. 38 1-5-91.

Tavola rotonda

Aspetti attuali nell'assistenza pediatrica

Presidenti: **M.A. Alferieva - D. Lomiento**

Coordinatore: **G. Ambrosioni**

ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI PEDIATRICI DI PREVENZIONE E TERAPIA IN URSS

B. REZNIK

Dopo la Rivoluzione del 1917, uno dei primi decreti ad essere emanato fu quello sulla Salute del Popolo e sulla Protezione della Maternità e dell'Infanzia. In quello stesso periodo il Primo Ministro della Sanità Pubblica N.A. Semascko dichiarò i principi fondamentali della sanità nel nostro Paese: orientamento verso la profilassi, concordanza fra scienza e pratica, gratuità dell'assistenza medica, statalizzazione della Medicina, unità fra principi statali e sociali per il funzionamento delle Istituzioni di Sanità.

Tutti i principi enumerati sono riflessi nella Costituzione dell'Unione Sovietica, in base alla quale lo Stato si fa carico delle spese per il mantenimento delle Istituzioni di Sanità Pubblica, per la formazione del personale medico, e per le attività di diagnostica e cura negli ospedali e nei poliambulatori (che noi chiamiamo policlinici).

Per raggiungere questo scopo nel nostro Paese, venne fondato il Sistema di Protezione della Salute dei Bambini. Esso prevedeva la fondazione di policlinici, di ospedali e di sanatori pediatrici, lo sviluppo della rete d'Istituzioni prescolastiche e delle modalità di trattamento dei soggetti in età scolare, la costruzione delle «cucine del latte» e l'organizzazione del servizio di distribuzione di questo alimento. Il policlinico doveva rappresentare il punto centrale di questa rete.

In ogni quartiere della città o villaggio, c'è un policlinico pediatrico o una sezione pediatrica nel poliambulatorio generale. Queste istituzioni funzionano sul principio territoriale rionale, e sono organizzate in modo tale da garantire un pediatra ogni 1000-1500 bambini, ed una infermiera ogni 800 bambini; il loro scopo è occuparsi di prevenzione e di terapia per i bambini del rione. Le loro mansioni comprendono anche: visita ai neonati, esecuzione dei provvedimenti di profilassi contro il rachitismo, l'ipotrofia, l'anemia ed altri stati premorbosi; le vaccinazioni, i controlli della crescita e dello sviluppo dei bambini, del loro regime di nutrizione. Oltre a ciò, in caso di malattia, i genitori del bambino malato invitano il medico a casa e questi decide se curare il bambino a domicilio o se inviarlo in ospedale. I bambini sono seguiti sia a casa sia nel policlinico rionale.

Il policlinico pediatrico rionale rappresenta un'istituzione abbastanza consistente. Esso possiede, infatti, numerose sezioni: quella di profilassi, quella di cura, quella di riabilitazione ed altri servizi supplementari. Gli specialisti del policlinico (otorinolaringoiatri, neuropatologi, reumatologi, fisiatri, ecc...), su indicazione del pediatra del rione, fanno visite per controllo, cura e diagnosi a casa dei pazienti. Il policlinico possiede numerosi ambulatori per la

fisioterapia e per analisi cliniche (del sangue, dell'urina, prove per la Tbc, per le malattie reumatiche, ecc...). Nel nostro paese funzionano più di 17.000 policlinici, dove lavorano oltre 600.000 pediatri e 700.000 infermieri.

Gli ospedali pediatrici, a seconda della loro importanza, occupano il secondo posto tra le istituzioni di cura e prevenzione. Esistono due tipi di ospedali: quelli rionali e quelli regionali o, nelle grandi città, quelli municipali.

Gli ospedali rionali, di solito, sono di piccole dimensioni. Sono costituiti da reparti per bambini della prima e seconda infanzia. Presso questi istituti si ricoverano i bambini del rione, mandati dai pediatri del rione, per malattie acute senza complicazioni. Di regola, sono pazienti con patologia acuta del sistema respiratorio e con leggere forme di malattie dell'apparato gastroenterico.

Il paziente con una malattia grave viene, invece, ricoverato presso l'ospedale municipale o regionale. Questo tipo di struttura è fornita di reparti specializzati fra i quali: reparto di cardiologia, endocrinologia, pneumologia, ematologia, ecc... Questi ospedali, con capacità di circa 300-600 letti, possiedono anche reparti di rianimazione, chirurgia, neonatologia, sono ben attrezzati, hanno laboratori di biochimica, di immunologia, di microbiologia, di diagnostica funzionale e gabinetti medico-genetici. Nelle città ci sono anche ospedali specializzati per le malattie infettive, dove vengono curate le forme acute delle malattie intestinali, le epatiti, le meningiti, ecc... La disponibilità dei posti letto in ospedale è abbastanza elevata. In Ucraina ci sono 135 letti per ogni 10.000 abitanti e per ogni 10.000 bambini.

Nel Paese ci sono oltre 1200 case di cura per ragazzi con 180.000 posti, dove annualmente vengono curati più di 800.000 ragazzi. Per i bambini e gli adolescenti le rette di soggiorno nelle case di cura sono gratuite. A causa dei problemi di alimentazione esistenti nel nostro Paese, negli anni '20 era stato ideato il sistema delle «cucine del latte» per la preparazione delle porzioni di latte vaccino diluito adattato all'organismo infantile e per la preparazione di pappe a base di latte. Così in Ucraina fino al 1985 esistevano più di 1200 «cucine del latte» che assicuravano l'alimentazione supplementare all'allattamento materno del 70% dei lattanti. Solo alla fine degli anni '60, nel nostro Paese si comincia a sviluppare la produzione di prodotti per la nutrizione infantile. In ogni Repubblica si sviluppa la fabbricazione industriale di latte in polvere adattato e di pappe latte. Negli ultimi anni è iniziata anche la produzione di latte in polvere arricchito di fattori protettivi: lisozima, bifidum bacterium (Bifilina, Biolact, Bifilact, ecc...).

Grazie allo sviluppo della Struttura per la tutela dell'infanzia, durante i 70 anni del Potere Sovietico si è avuto il miglioramento di tutta la serie degli indici medico-sociali:

1 - I casi di malattia infantile sono in declino ed è cambiato anche il panorama delle malattie. Sono infatti diminuiti i casi di reumatismo, tubercolosi, malattie infettive, comprese le infezioni intestinali. Nell'ultimo decen-

nio predominano, invece, le malattie dell'apparato respiratorio, del metabolismo, del sistema immunitario, alcune patologie infettive e alcune malattie dell'apparato digerente.

- 2 - Si è avuta una diminuzione della mortalità infantile. Prima della Rivoluzione di Ottobre in Russia la mortalità infantile era stabilmente alta (250-270 casi ogni 1000 neonati). Durante i 70 anni del Potere sovietico la mortalità infantile è diminuita nell'intero paese di 10 volte (nel 1987: 25,4 casi ogni 1000 neonati). Alcune zone dell'URSS, quali le Repubbliche Baltiche, l'Ucraina, la Bielorussia, che rappresentano circa il 25% della popolazione russa, hanno indici di mortalità infantile pienamente paragonabili a quelli di alcuni paesi europei (11-14 casi su 1000 nati). In Ucraina si è registrata una mortalità infantile, per l'anno 1990, di 12,9 casi per mille e nella Russia europea di 16 casi per mille circa.

Nella regione di Odessa il processo è ancor più dinamico in questi ultimi 5-6 anni: si è passati infatti dal 18-19 per mille al 13,3 per mille nel 1990. In alcuni distretti si registrano tassi del 5-6 per mille.

Negli ultimi 5 anni anche le cause di mortalità infantile sono sostanzialmente cambiate. Le affezioni dell'apparato respiratorio sono passate dal 70 al 15% e le infezioni intestinali dal 10 al 2%; al contrario sono in incremento le malformazioni congenite e la patologia ereditaria. Per questa ragione si sta modificando la struttura degli istituti per l'assistenza medica infantile e della maternità. Una delle misure efficaci nel miglioramento dell'assistenza medica alle gestanti e ai neonati si è dimostrata quella di aver organizzato i centri peri- e neo-natali, nei quali si attua la massima concentrazione dei servizi diagnostici e medico-consultivi per la futura madre e il suo bambino. Il Paese possiede più di 4.000 Case di Maternità e più di 500 reparti per i neonati e i prematuri; nei più grandi ospedali delle repubbliche si stanno organizzando i reparti di Rianimazione Neonatale, dotati delle attrezzature più moderne e della unità mobile di pronto soccorso infantile.

Oggi giorno i seguenti indirizzi scientifici di ricerca risultano sempre di più prioritari: studio dei processi di adattamento del periodo perinatale, caratteristiche del metabolismo del sistema madre-placenta-feto, dello sviluppo dei sistemi metabolico, endocrino ed immunitario; studio dell'emostasi del neonato, ecc...

In Ucraina sono stati organizzati 7 centri interregionali medico-genetici, sulla base degli ospedali regionali e cittadini. A Mosca è stato organizzato un Centro scientifico medico-genetico pansovietico dell'Accademia delle Scienze Mediche dell'URSS ed un centro pansovietico per la diagnosi della fenilchetonuria. In tutti i centri di ricerche scientifiche per l'ostetricia e la ginecologia vengono impiantati gabinetti per la diagnosi prenatale mediante ultrasuoni di anomalie del feto e della placenta e laboratori di diagnosi delle malattie ereditarie. Partendo dall'esame dell'esperienza internazionale, per una loro individuazione precoce di screening pre e neonatale risultano i più

promettenti. Allo stato attuale viene eseguito uno screening di massa per la fenilchetonuria e sono in via di sviluppo i seguenti procedimenti diagnostici: immunofluorescenza, immunoenzimatica, anticorpi monoclonali e l'utilizzo delle sonde di DNA.

L'incremento delle malformazioni congenite quale causa di mortalità infantile, ha determinato indirizzi di priorità nello sviluppo della chirurgia infantile: chirurgia cardiaca neonatale, ampliamento dell'utilizzo di laser, calamita, crioterapia, endoscopia, ecc.

Oggi giorno l'assistenza medica infantile e la scienza medica sono principalmente indirizzate come segue:

- 1 - Neonatologia. Rafforzamento della tecnologia di base degli istituti per l'assistenza ostetrica e neonatologica, organizzazione dei centri perinatali, dotati di attrezzature moderne. Di conseguenza è prioritario l'ulteriore sviluppo dei seguenti indirizzi scientifici:
 - nuovi metodi di terapia intensiva e di rianimazione neonatale
 - diagnosi prenatale delle affezioni congenite, ereditarie ed infettive
 - omeostasi, immunità, emostasi dei neonati e dei prematuri
- 2 - Difetti congeniti dello sviluppo e Patologia Ereditaria
 - organizzazione di grandi centri medico-genetici con laboratori di diagnosi prenatale e di genetica molecolare
 - elaborazione ed introduzione di nuovi programmi di screening
 - distribuzione geografica di malattie ereditarie.
- 3 - Malattie allergiche (immunologia non infettiva).
 - problemi di immunogenetica in pediatria
 - immunopatologia, cause di diatesi allergica, linfatica ed autoimmunologica. Immunodeficienze primarie e secondarie. Immunoematologia.
- 4 - Aspetti sanitari di ecologia, in collegamento all'incremento delle malattie del sangue e delle neoplasie maligne.

Le istituzioni che si occupano dello studio dei problemi scientifici summenzionati, sono le Cattedre di Pediatria degli Istituti di Medicina e degli Istituti di Perfezionamento Medico, gli Istituti di Ricerche scientifiche presso le Accademie di Scienze dell'URSS, della RSFSR, dell'Ucraina e delle altre repubbliche.

IL PEDIATRA: QUALE FUTURO

MARIO CALVANI

Primario Divisione Pediatrica

Ospedale Regionale S. Camillo De Lellis - USL RM/10 - Roma

Sono rapidamente prese in considerazione alcune delle cause che condizionano la fase transizionale di crisi che la Pediatria Italiana, come anche quella del Mondo occidentale, stanno oggi attraversando: la scomparsa di alcune malattie e la comparsa di altre nuove; il riaffiorare di altre che si credevano ormai debellate per la crescente immigrazione di popoli del terzo mondo; l'enorme impatto che i progressi della ricerca scientifica e della tecnologia hanno sullo sviluppo delle conoscenze e la loro traduzione pratica in campo preventivo, diagnostico e terapeutico; le nuove problematiche che sorgono in rapporto all'uso di metodologie rianimatorie, mediche e chirurgiche, nell'età neonatale e nelle successive; la mutata cultura dell'utente della Medicina che impegna ad un aggiornamento continuo; le mutate esigenze sociali e la crescente deospedalizzazione che sposta sempre più sul territorio il punto di incontro tra Pediatra e paziente; la crisi di credibilità delle istituzioni pubbliche; la pleora in alcune zone del personale Medico specializzato contrapposta alla carenza pressoché assoluta in altre; la carenza universalmente riconosciuta e determinante del personale infermieristico non solo nelle Istituzioni Ospedaliere, ma anche e soprattutto sul territorio.

A tali considerazioni, che investono la realtà medica nel suo insieme, si aggiungono come peculiari della Pediatria, il calo anche notevole della natalità; la perdita del 50% della popolazione pediatrica, che, negli Ospedali e sul Territorio, sfugge al Pediatra, ricoverata in reparti per adulti, sia di medicina interna che di specialità mediche e chirurgiche e rianimatorie dell'adulto; la problematica fisiopatologica e psico sociale dell'adolescente.

A fronte di tale realtà la Pediatria deve far fronte mettendo in atto, così come è stato fatto in altri campi ed in altre Nazioni un programma di scopi prioritari razionali con una serie di obiettivi da raggiungere in una consecutio logica e temporale che impegni, nella sua attuazione, ogni singolo Pediatra. Questi deve diventare l'anello di una catena promozionale che coinvolga l'interesse del popolo e della comunità, che alla fine dovranno divenire i veri intermediari con la classe politica, essendone gli elettori.

Al politico ed al Sistema Sanitario Nazionale che ne è l'espressione, spettano i compiti essenziali dell'aumento delle probabilità di salute durante la vita; la riduzione nella disparità in salute nella popolazione; il miglioramento nell'accesso e nella fruizione dei servizi.

Su tali compiti dovranno innestarsi gli scopi della Pediatria del prossimo futuro che possono essere sintetizzati in 10 grandi aspetti, peculiari della

nostra specialità: 1) la riduzione del danno genetico; 2) del danno neonatale; 3) del danno infettivo; 4) del danno metabolico; 5) del danno carenziale; 6) del danno tossico; 7) del danno traumatico; 8) del danno disimmunitario; 9) del danno neoplastico; 10) del danno psico-socio-ambientale.

I mezzi con cui la Pediatria potrà e dovrà raggiungere tali scopi sono: 1) il potenziamento dell'area pediatrica; 2) il potenziamento nella prevenzione; 3) il potenziamento nella assistenza; 4) il potenziamento nella riabilitazione; 5) il potenziamento nella didattica; 6) il potenziamento nella ricerca; 7) il potenziamento negli studi; 8) l'unione delle forze pediatriche.

Sono analiticamente illustrati gli scopi ed i possibili mezzi da mettere in atto per raggiungerli.

IL NEONATO SANO IN OSPEDALE: ASPETTI GIURIDICO-AMMINISTRATIVI E PROSPETTIVE

M. ASSUMMA

Primario Pediatra

Ospedale Regina Margherita

Nell'antica Roma la sorte del neonato era decisa dal *pater familias*. Il neonato veniva deposto ai suoi piedi, se sollevato (*suscipere*) riceveva riconoscimento di legittimità e conseguente accettazione in famiglia. Diversamente veniva esposto presso la colonna lactaria del foro olitorio, preda di cani e di rapaci od oggetto di speculatori.

Successivamente la considerazione verso il neonato migliorò tanto che Giovenale poteva affermare *Maxima Debetur Puero Reverentia*. In realtà soltanto l'editto di Giustiniano (529) vietò l'abbandono e l'esposizione dei neonati.

In Età Medievale il cristianesimo garantì il diritto di vita, ma ribadì la rigorosa esclusione dalla famiglia in caso di illegittimità. Di conseguenza iniziò la istituzione dei brefotrofi: in Milano (780) ad opera dell'Arciprete Daeo ed in Roma (1202) a Via dei Penitentiari.

È merito del Diritto Napoleonico (1791) aver recepito come dovere dello Stato la tutela del neonato, che veniva a godere tutti i diritti, sia volontariamente riconosciuto che dichiarato figlio di padre ignoto e di donna che non consente di essere nominata.

Nel 1967 è stata approvata la Legge sull'Adozione dell'Onorevole Maria Pia Dal Canton tesa a garantire una famiglia ad ogni bambino abbandonato.

In un articolo del 1970, «Il neonato inesistente», Calvani ricordò un'incredibile realtà: «Tra tutti i neonati che, nascendo, acquisiscono il diritto all'individualità, ve ne è uno che fa eccezione, almeno per i nostri Enti ospedalieri. È il neonato normale, cioè uno di quelli che, fortunatamente, costituiscono la massima parte dei nati nelle nostre Maternità. Il mancato ricovero del neonato normale nelle sezioni di assistenza neonatale costituisce un paradosso assistenziale, economico, amministrativo e giuridico» (1).

Sono trascorsi 21 anni! La situazione è cambiata?

L'Assessore alla Sanità della Regione... nella circolare di chiarimenti ad un Primario di Neonatologia, che aveva considerato il problema, precisava: «I neonati sani non devono essere considerati né come entrati, né come usciti dall'ospedale: essi ricevono la semplice assistenza in appositi reparti di neonatologia» (Circolare di chiarimenti dell'Assessore alla Sanità della Regione... prot. n. 24/30062/418 del 09/10/86).

Di diverso avviso è il D.P.R. del 27 marzo 1969, n. 128, che all'Art. 11 riconosce e sancisce l'esistenza delle sezioni di assistenza al neonato «sano»,

ove operano il pediatra, le puericultrici e le vigilatrici d'infanzia. Le finalità sono evidenti:

- garantire in ogni punto nascita l'assistenza specialistica (team neonatologico);
- controllare, sistematicamente e continuativamente, tutti i neonati non solo patologici, ma anche «normali».

Si tratta del presupposto essenziale per il riconoscimento di requisiti e fabbisogni di strutture, attrezzature, personale ed organizzazione adeguata.

Poche sono state le Regioni che, pur con notevole ritardo, si sono adeguate al disposto: «ovviamente i neonati in osservazione presso le strutture di neonatologia debbono essere riportati tra i ricoverati ed i degenti e quindi inclusi nei rendiconti mensili di cui all'allegato 4-2 e 2r di cui alla Deliberazione Consiglio Regionale Puglia 1548/88»;

Il CdG di una USL dell'Umbria, rilevato altresì che la pratica di ricovero è l'atto che riconosce ufficialmente, a tutti gli effetti la presenza di un neonato in Ospedale, con il conseguente diritto alle cure ed alle prestazioni erogate al soggetto, ha deliberato all'unanimità, di riconoscere a tutti gli effetti, sanitari ed amministrativi, il ricovero ospedaliero dei neonati (Del. C. di G. n. 488 dell'8/6/1988).

Il Legislatore riconsidera la situazione nel D.M. 13 settembre 1988 con oggetto «Determinazione degli standards del personale ospedaliero». All'Art. 3-C1 la Pediatria (considerando anche le culle per i neonati «sani») viene inclusa tra le specialità a media assistenza. Viene riconosciuto l'impegno assistenziale e ad esso commisurato l'organico, inferiore al previsto per la terapia intensiva e subintensiva, ma superiore del 50% circa rispetto al previsto per le specialità di base (medicina generale).

A favore del computo, «optimo jure», si è espresso il Gruppo di Lavoro di Neonatologia nella sede del 45° Congresso Nazionale di Pediatria che, nell'esprimere apprezzamento per il decreto in questione, formula soltanto un promemoria per eventuali precisazioni, relative all'assistenza al neonato «sano».

I requisiti indispensabili per l'assistenza al neonato «sano» sono stati recentemente definiti nei vari aspetti (2). Sono previsti in tutti gli ospedali e case di cura con reparto ostetrico locali, attrezzature e personale per la rianimazione in sala parto, l'osservazione transizionale e l'assistenza al neonato «normale». La necessità minima di posti-letto, in relazione al numero di parti/anno, è la seguente:

501 - 1000	10 - 21 posti-letto
1001 - 2000	21 - 41 posti-letto
2001 - 3000	41 - 62 posti-letto

È raccomandabile la guardia pediatrica permanente per i presidi con numero di nascite/anno superiore a 600-800. Il personale medico deve essere costituito da pediatri-neonatologi o comunque esperti in problemi neonatali.

Il personale sanitario ausiliario deve essere rappresentato da una caposala, da vigilatrici di infanzia o infermieri professionisti con esperienza pediatrica e puericultrici.

La programmazione dell'assistenza perinatale si basa sulla conoscenza aggiornata di informazioni epidemiologiche sulla natalità e mortalità perinatale e compete al Sistema di Sorveglianza. I dati raccolti rappresentano gli indicatori di riferimento. Gli strumenti utilizzati per la trasmissione dei «flussi informativi», inviati all'Osservatorio Epidemiologico Regionale (O.E.R.) o al Servizio Centrale Programmazione Sanitaria, sono rispettivamente:

- 1) il CedAP (certificato di assistenza al parto);
- 2) i Modelli di rilevazione.

Il CedAP, modificato dal D.M. 19 aprile 1978, viene inviato allo Stato Civile del capoluogo di regione e del comune di residenza per essere recepito dall'Ufficio Statistico del capoluogo regionale e dal Servizio Materno Infantile della USL di residenza.

Gli strumenti utilizzati per la trasmissione dei flussi informativi inviati all'Osservatorio Epidemiologico Regionale (O.E.R.) ed al Servizio Centrale di Programmazione Sanitaria del Ministero della Sanità, sono rispettivamente:

- 1) il certificato di assistenza al parto (CedAP);
- 2) i modelli di rilevazione delle attività gestionali ed economiche delle Unità Sanitarie Locali (UU.SS.LL.) (FSL, STS, HSP, RND-01).

Il CedAP è un mezzo di informazione e di programmazione statistico-epidemiologica utilizzato dal Settore Statistico del Capoluogo di Regione e dal Servizio Materno Infantile della USL di residenza del neonato.

I moduli di rilevazione sono importanti indicatori per la programmazione del Piano Sanitario triennale, regionale e nazionale, pertanto le informazioni in essi contenute debbono essere corrette e reali.

Al proposito è indispensabile ottenere quanto segue:

- il modulo HSP-24 sia riservato esclusivamente al censimento del sano escludendo la considerazione del day-hospital e del pronto soccorso;
- la tabella dei codici delle specialità cliniche e delle discipline ospedaliere accomuni, in unica indicazione con il relativo codice, sia il Nido che la Neonatologia.

Contemporaneamente è necessaria un'azione più determinata affinché le referenti Autorità politico-amministrative considerino, finalmente che l'assistenza al neonato sano "non si risolve in una mera sosta in ambiente ospedaliero, ma è l'occasione, in una logica volta alla prevenzione, per una verifica continua con visite ed esami specialistici per tutto il periodo di permanenza in ospedale, al fine di valutare l'adattamento alla vita autonoma, lo sviluppo di situazioni a rischio, l'avvio dell'alimentazione e delle cure successive; vi è inoltre la esecuzione di screenings neonatali di massa, di eventuali accertamenti specifici e la raccolta di dati epidemiologici neonatali (3).

È compito dei Gruppi di Lavoro di Neonatologia e di Pediatria Ospeda-

liera operare attivamente affinché il neonato sano esca dalla condizione di «clandestino» e goda tutti i diritti di ricovero riconosciuti ad ogni degente.

BIBLIOGRAFIA

1. Calvani M.: Il Neonato inesistente. Riv. degli Osped. vol. II, n. 6, 493-495, 1970.
2. Requisiti e Raccomandazioni per l'Assistenza Perinatale in Italia. Società Italiana di Medicina Perinatale, 1990.
3. Francalancia L.: Lettera all'Assessore Regionale della Sanità dell'Umbria. 1988.

3^a SESSIONE

Presidenti: B. Brunelli - M. Ramenghi

Coordinatore: G. Spennati

L'IPERBILIRUBINEMIA NEONATALE

F.F. RUBALTELLI - S. CAMURRI

Dipartimento di Pediatria

Università di Padova

L'ittero è una manifestazione molto comune in epoca neonatale ed è la conseguenza di un accumulo di bilirubina nel tessuto sottocutaneo e nelle sclere. Risale infatti al 1473 la prima descrizione di ittero neonatale (1).

La iperbilirubinemia resta una delle condizioni patologiche più importanti nel neonato. Bisogna, quindi, compiere ogni sforzo per ridurre l'incidenza del danno cerebrale conseguente alla tossicità della bilirubina (2). La bilirubina è identificabile nel liquido amniotico fin dalla 12^a settimana di gestazione e scompare dalla 36^a, per una maggiore funzionalità della unità fetoplacentare.

Fin dal 1875 Orth osservò che nei neonati deceduti per ittero grave vi era presenza di bilirubina a livello encefalico (3).

Le regioni colpite, con maggiore frequenza, sono i gangli della base e tale particolare distribuzione ci dà ragione di alcune delle sequele cliniche della encefalopatia bilirubinica. Probabilmente, a livello cerebrale, bassi livelli di bilirubina non sono nocivi.

Anche se l'esatto meccanismo di azione non è ancora noto, la bilirubina si comporta come un veleno cellulare, pare interferendo sia sulla respirazione cellulare sia sulla integrità strutturale delle membrane cellulari (4-7).

La maggiore sorgente della bilirubina è costituita dall'eme derivante dagli eritrociti invecchiati (8). La produzione di bilirubina nel neonato, rapportata al peso individuale, è più che doppia rispetto all'adulto (8-10 mg/Kg/die contro 250-350 mg/die) (9).

La bilirubina non coniugata è mantenuta in soluzione mediante legame reversibile con proteine, che quindi assumono funzione detossificante: albumina nel sangue e ligandina nel citosol. La bilirubina è quindi captata, coniugata ed escreta a livello epatico.

Si osserva comparsa di ittero durante le prime settimane di vita nel 60% dei nati a termine e nell'80% dei pretermine.

La fototerapia, abitualmente usata per mantenere bassa la bilirubinemia, non mette al riparo dalla possibilità che, in determinate circostanze, si possa verificare l'ingresso di bilirubina nell'encefalo. Purtroppo le modalità dell'attraversamento della barriera ematoencefalica sono a tutt'oggi in gran parte ignote. L'esistenza, infatti, di competitori di legame sia endogeni sia esogeni giustifica l'abbassamento dei valori limite per eseguire l'exsanguinotrasfusione (10).

Eziopatogenesi

Il danno più grave provocato dalla iperbilirubinemia neonatale è l'ittero nucleare, indotto dal deposito di bilirubina non coniugata nei nuclei della base. Tale patologia si riscontra generalmente con bilirubinemia superiore a 18 mg/dl.

Da una ricerca svolta nel 1989 in Olanda su 1338 bambini con età gestazionale <32 settimane e/o peso neonatale <1500 g, è emerso un aumento del rischio di handicap per ogni incremento di 2-9 mg/dl di bilirubinemia massima raggiunta (11). Tale dato conferma, quindi, ulteriormente una relazione causale tra livello di bilirubina e sviluppo neuropsichico.

Nel 1980 Yamananchi per primo effettuò la determinazione transnetaea della bilirubinemia (12). Tale metodica presenta il vantaggio di una elevata riproducibilità benché i risultati siano influenzati da vari fattori (razza, peso neonatale, età gestazionale, etc.) (13-18).

Per i soggetti di razza bianca e per quelli di razza nera gli errori medi riscontrati con tale metodica, rispettivamente del 7,4% e dell'8,3%, si collocano negli abituali limiti di precisione dei metodi di determinazione della bilirubina (19-20).

Purtroppo è cosa molto difficile trovare delle linee guida per una terapia razionale della iperbilirubinemia; tale problema si fa maggiormente sentire per i neonati di basso peso in quanto il rapporto bilirubinemia/ittero nucleare non è ben correlabile per bilirubinemia <18 mg/dl (21-30).

È assai importante operare una distinzione tra «ittero fisiologico» e «ittero non fisiologico», essendo il primo non abbisognevole di particolari cure. Dato che l'ittero diviene evidente per bilirubinemia di 5-7 mg/dl il 45-60% dei neonati presenta ittero clinico durante la prima settimana di vita. Tale distinzione può essere operata tenendo presente la storia naturale della bilirubinemia.

A parte si deve considerare l'ittero da latte materno, sempre con funzionalità epatica conservata e con assenza di emolisi. Pare sia dovuto ad un abnorme circolo entero-epatico della bilirubina, in conseguenza di un eccesso di B-glicuronidasi contenuto nel latte materno.

Prevenzione di base

- 1) Evitare l'ipotermia e l'acidosi.
- 2) Monitoraggio della glicemia e protidemia.
- 3) Adeguata idratazione.
- 4) Attenzione ai fattori interferenti con il legame albumina-bilirubina.

Strategie terapeutiche

- a) *Exsanguinotrasfusione*: è il metodo più efficace in quanto sottrae sia la bilirubina che eventuali anticorpi antieritrocitari.
- b) *Albumina*: da usarsi in perfusione venosa lenta alla concentrazione dello

0,5% alla dose di 500 mg/Kg;

c) *Chelazione della bilirubina a livello intestinale*: utile per interrompere il circolo enteroepatico. Il farmaco più efficace (colestiramina) può provocare acidosi nel prematuro;

d) *Induttori enzimatici*: efficaci solo nella malattia di Crigler-Najjar tipo 2 e nella sindrome di Gilbert;

e) *Fototerapia*: è attualmente il metodo di elezione;

f) *Inibitori dell'enzima eme-ossigenasi* (Sn-Protoporfirina): efficaci ma ancora in sperimentazione clinica.

Exsanguinotrasfusione

L'uso della fototerapia intensiva e recenti studi (31-32) hanno praticamente reso irrilevante le vecchie «regole fondamentali» per la exsanguinotrasfusione, basata sulla correlazione tra la bilirubinemia, l'età ed il peso del soggetto.

La tendenza odierna è quella di eseguire una exsanguinotrasfusione quando la bilirubina salga rapidamente, nonostante una fototerapia intensiva. L'exsanguinotrasfusione risponde altresì allo scopo di rimuovere i globuli rossi eventualmente sensibilizzati.

Durante la exsanguinotrasfusione è necessario l'uso del calcio gluconato in quanto l'anticoagulante di scelta per il sangue da trasfondere è il citrato-fosfato-destrosio (CDP) ed il citrato lega gli ioni calcio. L'alto contenuto di glucosio del sangue trasfuso (sino a 350 mg/dl) stimola l'increzione insulinica con possibile insorgenza di crisi ipoglicemiche successive.

Infine, il sangue conservato per oltre 4 gg presenta livelli inaccettabili di Potassio (33-34). È pertanto necessario, qualora non si disponesse di sangue fresco, procedere al lavaggio dei globuli rossi e alla loro successiva risospensione in plasma compatibile. Con tale metodica si ottengono valori di potassio di 4,4 mEq/l (35-36).

Durante l'exsanguinotrasfusione la bilirubina passa dallo spazio extracellulare al circolo; tale equilibrio si raggiunge istantaneamente. La quantità di bilirubina asportata durante tale metodica è in relazione alla bilirubinemia (37) ed alla quantità di sangue scambiato.

È molto controverso l'uso di una infusione preventiva di albumina alla dose di 1 g/Kg per ottenere un maggior asporto di bilirubina (38).

Nei neonati immunocompromessi ed in quelli sottoposti a trasfusione endouterina è consigliabile l'uso di sangue irradiato, onde prevenire la possibile insorgenza di una malattia da trapianto contro l'ospite.

In uno studio condotto su 190 pazienti, per un totale di 331 exsanguinotrasfusioni, è stata riscontrata una mortalità dello 0,53% con una incidenza dello 0,33% sul numero delle procedure eseguite, con il 5,2% di morbosità (apnea, bradicardia, cianosi, vasospasmo) (39).

Fototerapia

Benché fin dal lontano 1938 fosse noto che la bilirubina è fotolabile, l'applicazione pratica in medicina di tale principio risale alla fine degli anni 50 con la pubblicazione su «Lancet» del 24 maggio 1958 dell'oramai storico articolo di Cremer, Perriman e Richards «Influenza della luce sulla iperbilirubina del neonato».

La brillante intuizione trae origine dalla casuale osservazione di una più precoce scomparsa dell'ittero nei neonati posti nelle zone del reparto maggiormente illuminate rispetto agli altri neonati (40).

La maggioranza degli elementi chimici costituenti il corpo sono incolori e non assorbono la luce. A parte la bilirubina, le molecole sensibili alla luce sono quelle presenti nella retina, la melanina ed i composti contenenti l'eme. Questi però sono fotobiologicamente inerti e tale loro caratteristica rende possibile, senza effetti fototossici, la fototerapia dell'ittero neonatale.

Durante la fototerapia, la bilirubina viene convertita in modo rapido, tramite due tipi di reazione, in forme maggiormente idrosolubili e quindi meno tossiche (41-42-43).

a) *Fotoisomerizzazione*: processo in cui la molecola rimane intatta ma deformata; tale processo avviene con due diverse modalità. La prima, che avviene con una certa lentezza, porta alla formazione di lumirubina. La seconda, più pronta ed efficace, porta alla formazione di un secondo isomero 4Z, 15E bilirubina.

b) *Fotoossidazione*: processo che porta alla distruzione della molecola.

La fotoossidazione e la formazione di lumirubina sono processi irreversibili; mentre la 4Z, 15E bilirubina spontaneamente, in assenza di luce, ritorna allo stato nativo. Da qui la spiegazione del parziale ricircolo entero-epatico della bilirubina anche in bambini sottoposti a fototerapia; potendo l'isomero 4Z, 15E bilirubina ritornato allo stato nativo essere riassorbito nell'intestino.

Dato che la bilirubina assorbe la luce visibile con λ 400-500 nm, qualunque sorgente luminosa con λ entro questo rango è efficace, con un picco tra 425 e 427 nm.

In uno studio condotto sulla efficacia di varie combinazioni di luce Hammerman ha riscontrato che la combinazione di 4 lampade superblu + 4 lampade bianche sembra la più efficace e quella che provoca minor disagio al personale di assistenza (44).

Nei neonati di peso inferiore ai 1500 grammi non si ottiene alcun vantaggio dall'uso della fototerapia profilattica (45).

Anche se l'effetto della fototerapia è immediato, un calo consistente della bilirubinemia è riscontrabile solamente dopo alcune ore.

Infatti la bilirubina ematica, in costante equilibrio con quella tessutale, rappresenta solamente il 30% della bilirubina dell'organismo.

Le lampade per fototerapia, ponendo attenzione a non surriscaldare il neonato, devono essere poste il più vicino possibile alla incubatrice.

Esiste una correlazione dose-effetto che ci permette di definire come ottimale una potenza di illuminazione di $1,5-2 \mu\text{W}/\text{cm}^2$.

I raggi UV emessi dalle lampade devono essere schermate da appositi filtri in plexiglas. Dato che l'energia radiante delle lampade, durante l'uso, è soggetta a degradazione, bisogna controllare l'efficacia delle lampade tramite fotomisuratori.

Tan ha visto sperimentalmente che si otteneva il decremento massimo, del 57,1%, della bilirubinemia quando i neonati vengono esposti ad una irradiazione di $1851 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ nel range di λ 400-480 μm . Questo parrebbe essere il punto di saturazione, in quanto, aumentando l'energia radiante, non aumenta la resa (46).

L'efficacia della fototerapia dipende anche dalla superficie irradiata. Rubaltelli e coll. hanno posto i neonati su di una amaca di organza sospesa ad un telaio con 4 lampade blu, 2 sopra e 2 sotto il neonato ad una distanza di 20 cm dal corpo. Tale forma di fototerapia integrale è maggiormente efficace e necessita di minore potenza irradiante (47).

La fototerapia è una metodica efficace nel trattamento della iperbilirubinemia ed in uno studio condotto su 1339 soggetti (48) si è dimostrato che la massima azione di tale trattamento si ottiene durante le prime 48 ore.

La riduzione di efficacia, dopo tale tempo, è spiegabile con il ricircolo entero-epatico della cui insorgenza e rilevanza abbiamo già trattato.

La fototerapia è trattamento di elezione nell'ittero non emolitico (49-50) anche se è in grado di modificare il decorso della iperbilirubinemia da incompatibilità Rh ed ABO riducendo, ma non eliminando, la necessità di exsanguiotrasfusioni (51).

Vari studi clinici sono stati effettuati per valutare l'efficacia della fototerapia intermittente e di quella continua con risultati contrastanti. Considerando che il fattore limitante è la velocità di migrazione della bilirubina dalla cute, valutabile in 1-3 ore, la fototerapia dovrebbe essere sincronizzata con tale tempo (52). Comunque, almeno in vitro, la fototerapia intermittente è più deleteria per il materiale genetico di quanto non lo sia quella continua (53).

Durante la fototerapia si può avere una accelerazione del transito intestinale e vi è inoltre una maggiore perdita di liquidi tramite la traspirazione; è utile quindi una attenta valutazione del fabbisogno idrico giornaliero ed eventualmente una adeguata idratazione endovenosa. Bisogna altresì ricordare, in corso di fototerapia, la comparsa di esantemi tossici.

Al fine di ridurre il circolo entero-epatico della bilirubina si è ipotizzato l'impiego di Agar per os (54-55).

La tossicità dei fotoisomeri della bilirubina è incerta (56-57). In considerazione degli studi in vitro sugli effetti mutogeni della luce, è consigliabile coprire le ganadi con un pannolino (58).

Studi in vivo (59-60) su neonati di scimmia hanno dimostrato danni retinici fotoindotti, paragonabili ai danni da invecchiamento (perdita di coni e

bastoncelli); pertanto gli occhi dei neonati sottoposti a fototerapia devono essere protetti con una benda.

Adulti e bambini con colestasi presentano elevate concentrazioni sieriche di rame-porfirine (61). Le rame-porfirine, sensibilizzate dalla luce, sono suscettibili di alterazioni chimiche fotoindotte, con formazione di pigmenti bruni.

La sindrome del neonato bronzeeo, caratterizzata da una colorazione bronzeeo di cute, urine e siero (61-62-63-64) si manifesta nei neonati con colestasi trattata con fototerapia.

Tale sindrome non pare comportare danni permanenti, anche se (65) è stato segnalato un caso di ittero nucleare, confermato all'autopsia, in un neonato a termine affetto da questa sindrome.

Induttori enzimatici

Numerosi sono gli agenti farmacologici in grado di stimolare il sistema epatico di coniugazione. Il farmaco più largamente usato è stato il fenobarbitale alla dose di 2-3 mg/Kg/die; esso è in grado di promuovere una riduzione degli enzimi microsomiali. Citiamo inoltre uridindifosfoglicucosio e dietilucotinamide mai entrati nella pratica clinica.

Praticamente nessuno dei farmaci stimolanti il sistema di coniugazione è in uso essendo largamente superato dalla fototerapia.

Inibitori dell'eme ossigenasi

Di recente si è pensato di prevenire la produzione di bilirubina piuttosto che accelerarne lo smaltimento.

Questo è possibile inibendo la sintesi endogena della bilirubina tramite l'azione specifica di inibitori dell'eme-ossigenasi, il cui ruolo metabolico è ormai ben chiaro.

Gli inibitori più conosciuti sono alcune metallo-porfirine; quella su cui vi è la maggior esperienza è la Stagno-protoporfirina (64-68). La somministrazione di Sn-Protoporfirina a ratti Gunn adulti è in grado di ridurre del 25/30% la produzione di bilirubina.

Vi è ovviamente un contestuale aumento della escrezione biliare di eme. Tale eme, almeno in parte, pare venga trasformata a livello intestinale in bilirubina, che può ritornare in circolo tramite il circolo entero-epatico.

Conclusioni

La bilirubina è tossica per le cellule ed elevati livelli di bilirubina non coniugata (>20-25 mg/dl) sono responsabili dell'ittero nucleare. Più bassi livelli di bilirubina possono essere responsabili, specie nel neonato pretermine, di scarso sviluppo motorio e di una maggior incidenza di deficit neurologici senza il quadro tipico dell'ittero nucleare (69).

BIBLIOGRAFIA

1. Metlinger B.: Ein Regiment der jungen kinder. G. Zainer, Ausburg, 1473.
2. Hansen T.W.R., Bratlid D.: Bilirubin and brain toxicity. *Acta Paediatr. Scand.*, 1986, 75: 513.
3. Orth J.: Ueber das vorkommen von bilirubinrystallen beineugebornen kindern. *Virchow Arch. (A)*, 1875.
4. Bernstein J., Landing B.H.: Extraneural lesions associated with neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *Am. J. Pathol.*, 1962, 40: 371.
5. Deziel M.R., Girotti A.W.: Photodynamic action of bilirubin on liposomes and erythrocyte membranes. *J. Biol. Chem.*, 1980, 255: 8192.
6. Hackney D.B.: Photodynamic action of bilirubin on the inner mitochondrial membrane: implication for the organization of the mitochondrial ATP-ase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1980, 94: 875.
7. Simon M.W., Rusnel J., Mukkada A.J.: Toxicity of bilirubin to *Leishmania Tropica* promastigotes. *Exp. Parasitol.*, 1976, 39: 51.
8. Rubaltelli F.F.: Il metabolismo della bilirubina. *Riv. Ital. Ped.*, 1987, 13: 556.
9. Bortoletti A.L., Stevenson D.K. et al.: Pulmonary excretion of carbon monoxide in the humane infant as an index of bilirubin production Effects of gestational age and some common neonatal abnormalities. *J. Ped.*, 1979, 94: 952.
10. Rubaltelli F., Camurri S., Sala M.: *Ped. med. ch.* 1990, 12: 17-24.
11. Van de Bor M., Van Zeben-Van der Aa T.M., Verloove-Vanhorick S.P., Brand R. Ruys J.H.: Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental out-come at 2 years of age: results of a National Collaborative Survey. *Pediatrics*, 1989, 83: 915.
12. Yamanauchi I., Yamauchi Y., Igerashi I.: Transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital. *Pediatrics*, 1980, 65: 195.
13. Goldman S.L., Penalver A., Penaranda R.: Jaundice meter: evaluation of new guidelines. *J. Pediatr.*, 1982, 102: 115.
14. Lee C., OH W., Stonstreet B.S. et al.: Permability of the blood brain barrier for I-Albumin-Bound bilirubin in newborn piglets. *Pediatr. Resear.*, 1989, 25: 452.
15. Wu P.Y.K., Edwards N.B., Chan L. et al.: Transcutaneous bilirubinometry and factors affecting the transcutaneous bilirubin index (abstr.). *Pediatr. Res.*, 1982, 16: 315A.
16. Hegyi T., Hiatt I.M., Indyk L.: Transcutaneous bilirubinometry: correlations in term infants. *J. Pediatr.*, 1982, 98: 454.
17. Tan K.L.: Transcutaneous bilirubinometry in full term Chinese and Malay infants. *Acta Paediatr. Scand.*, 1982, 71: 593.
18. Tudehope D.I., Chang A.: Multiple site readings from a transcutaneous bilirubinometer. *Aust. Pediatr. J.*, 1982, 18: 102.
19. Schreiner R.L., Glick M.R.: Interlaboratory bilirubin variability. *Pediatrics*, 1982, 15: 109.
20. Watkinson L.R., St. Pohn A., Benberthy L.A.: Interlaboratory bilirubin variability analyses in Australia and New Zealand. *J. Clin Pathol.*, 1982, 35: 52.
21. Cashore W.Y., Oh W.: Unbound bilirubin and kernicterus in low birthweight infants. *Pediatrics*, 1982, 69: 481.
22. Gartner L.M., Snyder R.N., Chabon R.S. Bernstein Y.: Kernictetus: high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics*, 1970, 45: 906.
23. Harris R.C., Lucey J.F., MacLain J.R.: Kernicterus in premature infants associated with low concentration of bilirubin in the plasma. *Pediatrics*, 1958, 21: 875.
24. Keenan W.J., Perlstein P.H., Light I.J., Sutherland J.M.: Kernicterus in small sick premature infants receiving phototherapy. *Pediatrics*, 1972, 49: 652.
25. Kim M.H., Yoon Y.Y., Sher Y., Brown A.R.: Lack of predictive indices in kernicterus: a comparison of clinical and pathologic factors in infants with or without kernicterus.

- Pediatrics, 1980, 66: 852.
26. Rapmund G., Bowman Y.M., Harris R.C.: Bilirubinemia in non-erythroblastic premature infants. *Am. J. Dis. Child.*, 1960, 99: 852.
 27. Ritter D.A., Kenny J.D., Norton H.J., Rudolph A.J.: A prospective study of free bilirubin and other high risk factors in the development of kernicterus in premature infants. *Pediatrics*, 1982, 69: 260.
 28. Turkel S.B., Miller C.A., Guttenberg M.E. et al.: A clinical pathologic re-appraisal of kernicterus. *Pediatrics*, 1982, 69: 267.
 29. Zamet P., Nakamura H., Perez-Robles S. et al.: The use of critical levels of birth weight and «free bilirubin» as an approach for prevention of kernicterus. *Biol. Neonate*, 1975, 26: 274.
 30. Bratlid D., Cahore W.J., Oh W.: Effect of serum hyperosmolarity on opening of blood-brain barrier for bilirubin in rat brain. *Pediatrics*, 1983, 71: 909.
 31. Zuelzer W.W., Cohen I.: ABO Hemolytic disease and heterospecific pregnancy. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1957, 4: 405.
 32. Mancini G.F., D'Elia R., Rubaltelli F.F.: L'exsanguinotrasfusione in neonatologia: nuove esperienze e nuove indicazioni. *Ped. Med. Chir.*, 1980, 1.
 33. Batton D.G., Mailles M.J., Schulman G.: Serum potassium changes following packed red cell transfusions in newborn infants. *Trasfusions*, 1983, 23: 163.
 34. Scalco J.W., Krakaur R.: Hyperkalemia following exchange transfusion. *J. Pediatr.*, 1980, 96: 108.
 35. Blanchette V.S., Gray E., Hardie M.J. et al.: Hyperkalemia after neonatal exchange transfusion: risk eliminated by washing red cell concentrates. *J. Pediatr.*, 1984, 105: 321.
 36. Thompson S., Inwood M.J., Ferris P., Baker N.: Hyperkalemia in the neonate: a method to provide acceptable donor blood for exchange transfusion. *Can. J. Med. Tech.* 1982, 44: 31.
 37. Sproul A., Smith I.: Bilirubin equilibration during exchange transfusion in hemolytic disease of the newborn. *J. Pediatr.*, 1964, 65: 12.
 38. Chan G., Schiff D.: Variance in albumin loading in exchange transfusion. *J. Pediatr.*, 1976, 88: 609.
 39. Keenan W.J., Novak K.K., Sutherland J.M. et al.: Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics (Suppl.)*, 1985, 75: 417.
 40. Donzelli G.P., Vecchi C.: Più luce sulla fototerapia. *Pediatr. Ital.*, 1985, 3: 55.
 41. Callahan E.W., Thaler M.M. et al.: Phototherapy of severe unconjugated hyperbilirubinemia: formation and removal of labeled bilirubin derivatives. *Pediatrics*, 1970, 46: 481.
 42. Mc Donagh A.F., Ramonas L.M.: Jaundice phototherapy: microflow-cell photometry reveals rapid biliary response of Gunn rats to light. *Science*, 1978, 201: 829.
 43. Rubaltelli F.F., Zanardo V., Granati B.: Effect of various phototherapy regimens on bilirubin decrement. *Pediatrics*, 1978, 61: 838.
 44. Hammerman C., Eidelman A., Lee K.S., Gartner L.M.: Comparative measurements of phototherapy: a practical guide. *Pediatrics*, 1981, 67: 368.
 45. Curtis-Cohen M., Stahl G.E., Costarino A.T., Polin R.A.: Randomized trial of prophylactic phototherapy in the infant with very low birth weight. *J. Pediatr.*, 1985, 107: 121.
 46. Tan K.L.: The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr. Res.*, 1982, 16: 670.
 47. Granati G., Largajolli, Rubaltelli F.F. et al.: Efficacy and safety of the «integral» phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Clin. Pediatr.*, 1984, 23: 483.
 48. Brown A.K., Kim M.H., Wu P.Y.K., Bryla D.A.: Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics (Suppl.)*, 1985, 75: 393.
 49. Rubaltelli F.F., Largajolli G.: Effect of light exposure on gut transit time in jaundiced newborns. *Acta Paediatr. Scand.*, 1973, 62: 146.

50. Rubaltelli F.F., Zanardo V., Granati G.: Effect of various phototherapy regimens on bilirubin decrement. *Pediatrics*, 1978, 61: 838.
51. Rubaltelli F.F., Granati G., Mancini G.F. et al.: La fototerapia nel trattamento della malattia emolitica del neonato da incompatibilità Rh e ABO. *Riv. Ital. Ped.*, 1978, 4: 337.
52. Vogl T.: Phototherapy of neonatal hyperbilirubinemia bilirubin in unexposed areas of the skin. *J. Pediatr.*, 1974, 85: 707.
53. Santella R.G., Rosenkranz H.S., Speck W.T.: Intracellular deoxyribonucleic acid-modifying activity of intermittent phototherapy. *J. Pediatr.*, 1978, 93: 106.
54. Nicolopoulos D., Hadjigeorgious E., Malamitsi A. et al.: Combined treatment of neonatal jaundice with cholestyramine and phototherapy. *J. Pediatr.*, 1978, 93: 684.
55. Odell G.B., Cutcher G.R., Whittington P.F., Yang G.: Enteral administration of agar as an effective adjunct to phototherapy of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr. Res.*, 1983, 17: 810.
56. Haddock J.H., Nadler H.L.: Bilirubin toxicity in human cultivated fibroblasts and its modification by light treatment (34724). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1970, 134: 45.
57. Rubaltelli F.F., Granati B., Fortunato A. et al.: Inhibitory effects of bilirubin and photobilirubin on neonatal and adult T-Lymphocytes and granulocytes. *Biol. Neonate*, 1982, 42: 152.
58. Speck W.T.: Effect of phototherapy on fertilization and embryonic development. *Pediatr. Res.*, 1979, 13: 506.
59. Messner K.H.: Light toxicity to newborn retina. *Pediatr. Res.*, 1978, 12: 530.
60. Messner K.H., Maisels M.J., Leure DuPree A.E.: Phototoxicity to the newborn primate retina. *Invest. Ophthalmol.*, 1978, 17: 178.
61. Rubaltelli F.F., Jori G., Reddi E.: Bronze baby syndrome: a new porphyrin-related disorder. *Pediatr. Res.*, 1983, 17: 327.
62. Rubaltelli F.F., Jori G., Rossi E., Garbo G.: Bronze baby syndrome: new insights on bilirubin photosensitization of copper porphyrins. In: Rubaltelli F.F., Jori G. (eds.), *Neonatal Jaundice: New trends in phototherapy*, pp. 265-275. New York, Plenum Press, 1984.
63. Kopelman A.E., Brown R.S., Odell G.B.: The bronze baby syndrome: a complication of phototherapy. *J. Pediatr.*, 1972, 81: 466.
64. Onishi S., Ioth S., Isobe K. et al. Mechanism of development of bronze baby syndrome in neonates treated with phototherapy. *Pediatrics*, 69: 273.
65. Clark C.F., Torii S., Hamamoto, Kaito H.: The bronze baby syndrome: post mortem data. *J. Pediatr.*, 1976, 88: 461.
66. Cornelius C.E., Rogers P.A.: Prevention of neonatal hyperbilirubinemia in rhesus monkeys by tin-protoporphyrin. *Pediatr. Res.*, 1984, 18: 728.
67. Drummond G.S., Kappas A.: Chemoprevention of neonatal jaundice: potency of tin-protoporphyrin in an animal model. *Science*, 1982, 217: 1250.
68. Drummond G.S., Kappas A.: Prevention of neonatal hyperbilirubinemia by tin-protoporphyrin IX, a potent competitive inhibitor of heme oxidation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1981, 78: 6466.
69. Kappas A., Drummond G.S., Simionatto C.S., Andersen K.E.: Control of heme-oxygenase and plasma levels of bilirubin by a synthetic heme analogue tin-protoporphyrin. *Hepatopathology*, 1984, 4: 336.
70. Rubaltelli F.F., Guerrini P., Reddi E., Jori G.: Tin-protoporphyrin in the management of children with Crigler Najjar Disease. *Pediatrics*, 1989, 4: 728.
71. Rubin R.A., Balow B., Fisch R.O.: Neonatal serum bilirubin levels related to cognitive development at ages 4 through 7 years. *J. Pediatr.*, 1979, 94: 601.

LA CELIACHIA: DAL LATTANTE ALL'ADULTO

F. BALLI

*Clinica Pediatrica
Università di Modena*

Tra gli anni '60 ed '80 è stata preoccupazione dei gastroenterologi capire le ragioni di una relativamente elevata frequenza di diagnosi di celiachia nell'età pediatrica, senza che ad essa corrispondesse una equivalente frequenza di adulti riconosciuti come celiaci; quasi che venisse a mancare un anello di congiunzione fra queste due situazioni che parevano due malattie diverse e non due fasi della stessa malattia.

Attualmente, poiché si pratica la biopsia digiunale in età pediatrica da almeno 35 anni (1), siamo in grado di seguire soggetti diagnosticati non secondo criteri clinici ma con rigidi protocolli (2), che sono ormai entrati nell'età adulta e possiamo incominciare a dare risposte a quei problemi che, solo dieci anni fa, sembravano non avere soluzione.

Proprio con l'obiettivo di seguire l'evoluzione della celiachia dall'età infantile verso l'età adulta abbiamo, due anni or sono, in Clinica Pediatrica a Modena, voluto riesaminare una casistica di celiaci, da noi diagnosticati nei precedenti quindici anni, cercando di puntualizzare alcuni problemi relativi alla loro malattia nei suoi aspetti fisici e psicologici.

La sintetica esposizione di quei risultati può fornirci oggi alcuni spunti di riflessione.

Selezionammo bambini celiaci di età superiore ai nove anni. Di 34 famiglie contattate, 29 accettarono di collaborare, venendo in Clinica per un controllo clinico, umorale e per un'indagine psicologica (3). L'età dei ragazzi (12 M, 17 F) era compresa fra 9 e 21 anni (età media 13,4 anni). La diagnosi di celiachia era stata posta entro i due anni di età in 23 casi (79%) e successivamente nei rimanenti 6 (21%).

Gli elementi presi in considerazione furono numerosi, ma qui vogliamo riportarne solo alcuni e in particolare: la situazione dietetica; la correlazione con gli anticorpi antigliadina (AGA) e con il reperto biotico digiunale ove ottenuto; i problemi psicosociali più rilevanti.

I soggetti non a dieta risultarono 6/29, pari al 21%, 4/17 femmine (23%) e 2/12 maschi (17%). La percentuale di soggetti non a dieta, correlata con la presenza di entrambi i genitori al colloquio in Clinica, 18 coppie su 28 poiché una ragazza celiaca di 21 anni era venuta da sola, era pari all'11%, mentre era del 40% se era presente solo la madre: 10/29.

La percentuale dei soggetti a dieta fra i diagnosticati prima dei due anni era del 91% e del 67% per diagnosi più tardive.

Gli AGA-IgA, determinati nei 29 soggetti, erano negativi nei soggetti a

dieta (23), mentre in quelli non a dieta (6) erano positivi in 5 e negativi in 1. Di questi soggetti non più a dieta, con AGA-IgA positivi, 2 acconsentirono ad essere biopsiati per la quarta volta ed evidenziarono ricaduta istologica. Nessuno di questi 6 segnalava ricaduta clinica.

Dal punto di vista psicologico risultò interessante constatare l'evoluzione, con la progressione all'età adulta, del rapporto con il cibo, dapprima identificato negativamente con la propria malattia, o positivamente come fonte di salute e quindi di gioia; successivamente come fattore di imbarazzo, di discriminazione, causa di aggressività o di autocommiserazione. Nella fase adolescenziale il rapporto con il cibo è momento di ribellione all'autorità per lo più materna, tappa per arrivare all'autoregolazione.

Le considerazioni che possiamo fare in base ai nostri dati sono le seguenti: poiché è di fondamentale importanza che il celiaco diagnosticato nell'infanzia continui a mantenere la dieta senza glutine anche nell'età adulta (4), dobbiamo favorire quelle condizioni che a ciò sono correlate: diagnosi precoce della malattia; attenzione al problema da parte di tutti i componenti della famiglia. L'adolescenza è il periodo a rischio per l'abbandono della dieta: in questa età vanno eventualmente consigliate le provocazioni sotto controllo medico.

La determinazione degli AGA-IgA, pur essendo uno strumento di valido aiuto, non sempre correla con la presenza del glutine nella dieta. Non abbiamo constatato, almeno per i casi considerati, soggetti celiaci che a dieta libera non fossero ricaduti istologicamente, pur dichiarando questi di non avere disturbi.

Un altro problema che riguarda il celiaco nel passaggio dall'età pediatrica a quella adulta è quello della frequenza dei controlli clinici e bioumorali che, se da un lato sono necessari, dall'altro rendono, nel bambino e nella famiglia, permanente la convinzione che la malattia perdura nel tempo, non è conclusa, proprio il contrario cioè di quanto viene auspicato da tutti. Secondo la nostra esperienza, vogliamo dire che non si possono applicare protocolli rigidi e uguali per tutti, poiché mentre per alcune famiglie, in base alle loro caratteristiche sociali, culturali, psicologiche saranno sufficienti controlli biennali o più, per altre dovranno essere più frequenti. Il controllo comunque dovrà essere fatto nel Centro più vicino al paziente, non necessariamente quello che ha fatto la diagnosi, ma è necessario che tale Centro abbia assoluta competenza di celiachia.

Fondamentale poi ci sembra l'adesione dei celiaci all'Associazione omonima dalla quale, più che dal medico, possono ricevere l'aiuto per gli innumerevoli problemi che loro si pongono.

BIBLIOGRAFIA

1. Royer M., Croxatto O., Biempica L., Balcazar A.G.: Biopsia duodenal por aspiracion bajo control radioscopico. *Presna. Med. Argent.*, 42, 2515, 1955.
2. Meewisse G.W.: Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr. Scand.*, 59, 461, 1970.
3. Sturloni N., Danesi C., Cordioli A., Montorsi R., Balli F.: Il bambino celiaco e la sua famiglia. *Atti Incontri Modenesi di Pediatria e Neonatologia, Modena, maggio 1989.*
4. Holmes G.K.T., Prior P., Lane M.R., Pope D., Allan R.N.: Malignancy in coeliac disease-effect of a gluten free diet. *Gut.*, 30, 333, 1989.

LES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES

M. NOIRCLERC

Groupe de Transplantations Pulmonaires de Marseille

Le remplacement d'un ou de deux poumons est rentré dans une phase de sécurité relative et qui permet de le proposer pour un certain nombre de pneumopathies au stade d'aggravation irréversible.

La mucoviscidose représente chez l'enfant l'indication presque exclusive à laquelle s'ajoute des affections beaucoup plus rares telles que la bronchiolite oblitérante primitive ou certaines fibroses idiopathiques.

Chez l'adulte, outre les patients plus âgés atteints de cette même mucoviscidose, on peut rapprocher les dilatations bronchiques dont en fait plus de 50% semblent être des mucoviscidoses frustes non diagnostiquées, ou encore les maladies des cils. Ces affections ont en commun l'infection grave de l'arbre aérien.

L'emphysème soit primitif, soit lié à un déficit en Alpha1 anti-trypsin, représentent l'autre affection la plus fréquente qui soit proposée pour la transplantation. D'autres affections plus rares commencent à être mises en avant: la fibrose pulmonaire, l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, l'hémosidérose, l'hystiocytose X ou d'autres maladies pulmonaire primitive, l'hémosidérose, l'hystiocytose X ou d'autres maladies dégénératives. Enfin l'hypertension pulmonaire secondaire à des lésions cardiaques primitives ou acquise ainsi que des lésions secondaires à des embolies pulmonaires non curables par thrombectomie, représentent une autre source d'indication.

L'incertitude du résultat à long terme (les plus longs résultats datent de 10 ans) fait que les transplantations des poumons sont proposées lorsque le pronostic de vie d'un patient est inférieur à deux ans, ce qui ne veut pas dire que l'on doive greffer tous les patients arrivés au stade terminal de leur maladie, bien au contraire. Il ne faut proposer ce type d'intervention qu'à des sujets assez solides sur le plan psychologique pour supporter le poids d'une intervention qui reste assez lourde dans ses suites opératoires et contraignante par les examens fréquents même si cette fréquence s'abaisse au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la période opératoire. Le but est de rendre à ce patient une vie normale quelques mois après la transplantation.

Le bilan pré-opératoire tient compte de la notion d'aggravation, de la diminution des épreuves fonctionnelles respiratoires à un pourcentage inférieur de 50% des valeurs prédictives, d'une PaO₂ à 50-60 mm Hg, d'une notion d'oxygène-dépendance, et en cas d'infection des cures d'antibiothérapie avec des intervalles inférieurs à un mois. L'évaluation de la fonction cardiaque est faite à partir de l'échographie doppler. Le bilan général, recherche des tares associées. Outre l'exploration organique, le bilan étudiera soigneuse-

ment le profil psychologique du patient et de son entourage. La diversité des examens met en valeur l'importance d'un groupe réunissant les diverses spécialistes intervenants dans le bilan et le suivi du patient autant que pendant et après l'opération. Après décision collégiale le patient est placé sur la liste d'attente du groupe; il sera revu périodiquement pour juger de son état de stabilité ou d'aggravation.

La chirurgie dispose de trois techniques:

— La transplantation du bloc coeur-poumons est actuellement réservée aux pathologies irréversibles intéressant à la fois le coeur et le poumon. Dans certaines cardiopathies congénitales il est possible de réparer les lésions cardiaques et de ne transplanter qu'un seul poumon.

— La transplantation bi-pulmonaire, elle même possible en différentes versions (en bloc, séquentielle par thoracotomie séparée ou séquentielle par thoracotomie transversale) est proposée pour toutes les maladies à composantes infectieuses, ainsi que pour les patients jeunes.

— La transplantation uni-pulmonaire est plus volontiers proposée chez des patients non infectés âgés de 50 ans au plus.

La transplantation nécessite environ un mois d'hospitalisation auquel s'ajoute un mois de convalescence. Le traitement immuno-suppresseur comporte de la Cyclosporine, de l'Aziatoprine (immuran) et des Corticoïdes. Après un certain délai souvent voisin de deux ans seul est poursuivi le traitement par Cyclosporine.

Les complications précoces sont caractérisées par des crises de rejet, celles-ci font presque partie des suites normales, des affections pulmonaires plus spécifiquement le CMV. Les complications tardives sont caractérisées par des rejets plus ou moins fréquents et la possibilité d'une survenue de bronchiolite oblitérante. Celle-ci consiste en un rétrécissement de la lumière bronchiale par une inflammation puis une fibrose développée aux dépens de la sous muqueus rétrécissant la lumière. A ce processus inflammatoire s'ajoutent les méfaits d'une broncho-constriction éventuelle équivalente à des crises d'asthme, celles-ci pouvant se voir à partir du 6ème mois. Ces pseudocrises d'asthme s'observent dans des situations de stress. La bronchiolite oblitérante n'est pas univoque, ni dans son évolution ni dans ses différents stades. Elle comporte une phase active inflammatoire et parfois régressive et une phase fixée, en agissant à la fois sur les causes c'est-à-dire les rejets mal traités, les infections et sur la composante psychologique, on peut dans un certain nombre de cas stabiliser cette bronchiolite et parfois l'améliorer.

La mortalité hospitalière à la fois opératoire et du 1er mois est d'environ 20%. An 1 an, la survie actuelle est d'environ 60% et ne baisse plus beaucoup ensuite. Les épreuves fonctionnelles respiratoires varient entre 70% et 100% des valeurs prédictives à 6 mois après l'intervention. Passer ce délai, la valeur du poumon transplanté peut rester stable ou se dégrader en fonction de crise de rejet ou de bronchiolite oblitérante.

Le groupe de transplantation Marseillais a opéré entre Novembre 1987 et Avril 1990, 35 patients soit 4 Coeur-Poumons, 4 uni-pulmonaire et 27 transplantations bi-pulmonaires.

La qualité de vie des patients peut être excellent, ceux-ci la compare à une deuxième vie.

115 patients ont été placés sur la liste d'attente; 50 sont encore en attente ce qui veut dire que 30 patients sont décédés avant la greffe.

Depuis janvier 1991 le groupe de Marseille (qui comprend plus de 50 spécialistes) et le groupe de l'Université Mac Gill à Montréal dirigé par Hani Shenib ont fusionné en un groupe conjoint en unissant leurs protocoles et leurs voies de recherche. La statistique du groupe de Montréal est de 23 transplantation unipulmonaires, 17 coeur/poumons et 10 transplantations bipulmonaires. L'expérience du groupe conjoint est donc, en mai 91 de 85 patients.

Tavola rotonda

I vaccini: progressi e prospettive

Presidenti: **G. Parisi - G. Salvatore**

Coordinatore: **E. Rossi**

TAVOLA ROTONDA - I VACCINI

E. ROSSI

Quale breve introduzione alla «*Tavola rotonda*», dedicata alle *vaccinazioni* può essere interessante, in un periodo in cui tanto si discute di *morbillo*, dare un rapido sguardo alla sua storia.

Tra le fonti a noi note, la *prima, precisa descrizione clinica* risale ad un medico islamico, il *Rhazi* (*Rhazes* dei latini), nato in Persia attorno all'865, attivo quale medico pratico a Bagdad, dove morì attorno al 925.

Nella sua pubblicazione «*De Variolis et Morbillis*», descrive con precisione un quadro clinico che corrisponde all'attuale concetto di «*morbillo*», ossia di «*piccola malattia*», da lui considerata una «*forma attenuata del vaiolo*».

Per secoli, la sua opera rimase un «*classico*» della «*medicina descrittiva*», tanto da essere ripresa intoto da suo quasi contemporaneo *Avicenna*, considerato il migliore «*filosofo della medicina*», contrapposto a *Rhazi*, che per l'esattezza delle sue osservazioni cliniche, veniva considerato il «*miglior medico*».

Circa un secolo più tardi, il pediatra cinese *Ch'ien*, propone consigli terapeutici sul morbillo, mentre un altro clinico, *Huan Schon* (attorno al 1340), dopo un preciso inquadramento della malattia morbillosa, descrive per la prima volta il «*segno di Koplik*».

Continua però la convinzione che «*morbillo*» e «*vaiolo*» siano la stessa affezione con diverse espressioni di gravità, tanto che *Grünlinger*, ancora nel 1660 ritiene che «*se persiste priorità flemmatica e melanconica*», la forma morbosa si manifesterà come «*vaiolo*», mentre «*se persiste l'umidità colerica*» si svilupperà «*il morbillo*», nella sua forma nota.

Il merito è però di *Sydenham*, quasi suo contemporaneo, che saprà definire il *morbillo* come malattia a sè con probabile accostamento alla scarlattina.

Il substrato demoniaco accompagnerà il morbillo per secoli ancora, tanto da ritrovarlo anche in qualche espressione artistica, come quella proiettata, dove un malato di morbillo lotta contro gli spiriti maligni.

Nel 1963 venne introdotta la *vaccinazione antimorbillosa*, a cui con successione rapida si aggiunsero «*l'antiparotite*» e «*l'antirosolia*».

Da allora milioni di bambini sono stati vaccinati, confermando l'efficacia del «*vaccino triplo*», sia dal punto di vista della profilassi, come da quello della sua innocuità.

Non mi dilungo sul percorso positivo di questa vaccinazione, che non è stato esente da critiche, che a loro volta si rivelarono del tutto infondate.

IL VACCINO ANTI PERTOSSE - PROGRESSI E PROSPETTIVE

G.M. CARAMIA - A. NOBILINI

Div. Pediatria Neonatologia Ospedale «G. Salesi» Ancona

Introduzione

La pertosse, descritta per la prima volta nel secolo XVI, è una malattia grave soprattutto se contratta nei primi mesi di vita.

Nel corso del secolo XVIII la malattia ha colpito l'Europa in maniera epidemica, mentre successivamente è rimasta endemica con periodiche riascerbazioni.

Per i gravi esiti neurologici e l'elevata mortalità da molti anni sono stati proposti in tutto il mondo vaccini specifici, con una drastica riduzione della incidenza e anche della mortalità. Da dati Statunitensi ad esempio la incidenza è diminuita negli USA da 191.000/anno nell'era prevaccinica a 4195/anno nel 1986, mentre la mortalità da 4000 a 7/anno (1).

Dai primi vaccini costituiti da corpi cellulari batterici il progresso scientifico ha portato a vaccini composti da antigeni batterici parzialmente purificati fino all'attuale vaccino tuttora allo studio costituito dalla tossina pertossica mutante ottenuta tramite manipolazioni genetiche.

IL VACCINO CELLULARE

Caratteristiche del vaccino

Il vaccino pertossico cellulare viene usato da qualche decennio come vaccinazione volontaria, generalmente in associazione ai vaccini contro difterite e tetano.

Il vaccino convenzionale è composto da cellule batteriche intere, uccise con il calore a 56°C per 30', purificate ed adsorbite a fosfato o idrossido di alluminio (il vaccino fluido, senza adiuvanti minerali non è praticamente più utilizzato).

Vengono usati per la preparazione del vaccino ceppi in fase liscia, provvisti di capsula ed appartenenti a sierotipi che possiedono i tre agglutinogeni principali (1-2-3) della Bordetella Pertussis. Una dose di vaccino contiene non più di 20 Unità opacimetriche (ovvero non più di 20 miliardi di batteri) e deve possedere una attività antigenica, o potenza, non inferiore a 4 Unità di protezione.

L'attività immunizzante del vaccino è controllata biologicamente con prove di protezione sull'animale, secondo le indicazioni dell'OMS.

Meccanismo di azione

La pertosse, infezione localizzata alle mucose tracheo bronchiali, senza batteriemia, determina la comparsa di anticorpi di tipo IgA locali che sono in grado di impedire l'ancoraggio dei batteri alle ciglia delle cellule tracheo-bronchiali e la conseguente infezione. La protezione originata dalla vaccinazione è invece determinata da IgG che dal sangue arrivano, in misura peraltro relativamente modesta, nelle secrezioni respiratorie, ove opsonizzano i batteri favorendone la fagocitosi operata da macrofagi e polimorfonucleati.

Risposta immunitaria ed efficacia

Mentre la immunità che segue alla infezione naturale è duratura, salvo rari casi di adulti che possono presentare un secondo, lieve, attacco, la immunità conferita da una corretta pratica vaccinale dura 3-5 anni.

Il grado di efficacia oscilla fra il 60 e l'80% nei primi tre anni dalla vaccinazione: ciò significa che circa il 15% dei vaccinati esposti a contagio può contrarre la malattia, anche se in forma più lieve, contro il 70-90% dei non vaccinati.

Dopo i tre anni la protezione rimane attorno al 50% per i successivi due anni. Il vaccino non protegge dalla infezione da Bordetella parapertussis, non esistendo immunità crociata con la B. Pertussis. Tuttavia la parapertosse non rappresenta un problema di particolare importanza, sia per la bassa incidenza che per la benignità del decorso clinico.

Effetti collaterali

A partire dal 1933 numerose sono state le segnalazioni delle reazioni al vaccino DTP dovuta alla componente pertossica.

La Tab. 1 illustra la diversa frequenza di reazioni locali e generali che compaiono in seguito a somministrazioni di DT e di DTP.

I numerosi studi dimostrano che le reazioni locali sono frequenti ma in genere brevi e benigne. Altrettanto frequenti sono le reazioni generali lievi o moderate, quali febbre inferiore ai 39°C per 12-24 ore (o più raramente 48 ore) e malessere come: irritabilità, sonnolenza, vomito, inappetenza, pianto, (per meno di tre ore).

Rare sono invece le reazioni gravi: febbre maggiore di 39,5°C e segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale: torpore, ipotonia, pianto persistente per più di tre ore o pianto stridulo inusuale, convulsioni (entro 72 ore), shock o collasso (in genere entro 2-4 ore dalla iniezione).

Tali reazioni non lasciano reliquati ma indicano la necessità di sospendere la vaccinazione.

Il problema dell'encefalopatia

La complicazione più discussa è costituita dalla encefalopatia, termine che comprende vari quadri: encefalite, coma, spasmo infantile, sindrome di

Reye, convulsioni della durata di oltre 30' o con reliquati.

Secondo vari studi dell'ultimo decennio (2,3,4) una encefalopatia dovuta alla vaccinazione si manifesterebbe in uno su 140.000 bambini (3) o in uno su 110.000 dosi inoculate (2). Il rischio sarebbe evidente nella prima settimana dopo la vaccinazione e soprattutto nei primi tre giorni, mentre non risulterebbe significativo trascorsa la prima settimana. Il 40% dei casi di encefalopatia (3), ovvero un caso su 310.000 dosi (2) esiterebbe in danni permanenti, fisici o psichici (convulsioni ricorrenti, paresi, ritardo mentale) oltre ad alcuni casi ad esito fatale.

Più di recente 3 vasti studi controllati in USA, su un totale di circa 230.000 bambini non dimostrano l'esistenza di una associazione fra la vaccinazione pertossica e i danni neurologici permanenti (5,6,7), tanto che sono stati espressi dubbi sulla effettiva presenza di una associazione positiva (8,9).

Inoltre si è visto che all'aumento dei danni neurologici osservato nella prima settimana dopo la vaccinazione corrisponde una diminuzione dei casi comparsi nelle tre settimane successive (10,11) per cui sembrerebbe che la vaccinazione anticipi solamente un evento comunque destinato a comparire (12).

Secondo vari autori dunque non si può più parlare di una «encefalopatia da vaccino pertossico» (13).

Controindicazioni

Le controindicazioni alla vaccinazione, oltre alle precauzioni di ordine generale, comprendono anche la presenza di epilessia o di anamnesi positiva per convulsioni, asfissia neonatale o ipoglicemia.

La familiarità per epilessia e le malattie neurologiche senza segni di progressione costituiscono invece controindicazioni relative, da valutare di volta in volta.

Nei bambini che in seguito a una dose di vaccino abbiano manifestato una qualsiasi delle reazioni gravi, è controindicata la prosecuzione della vaccinazione col vaccino DTP, che va sostituito col DT.

Posologia e modalità di somministrazione

La vaccinazione di base comprende due possibili schemi:

- a) 3 dosi inoculate con intervallo di 4-8 settimane ed una 4ª dopo un anno
- b) 2 dosi inoculate con intervallo non inferiore ad 8 settimane e la 3ª dopo sei mesi o più.

In questa seconda procedura, adottata nel nuovo calendario delle vaccinazioni in Italia, l'allungamento degli intervalli fra le dosi permette il raggiungimento dopo le prime due somministrazioni di un titolo anticorpale analogo a quello raggiunto dopo tre dosi inoculate a un mese di distanza (14,15).

Vaccini acellulari vecchi e nuovi

Nonostante il vaccino cellulare convenzionale sia molto efficace nel prevenire la malattia, il suo impiego non è molto diffuso per i frequenti effetti e reazioni indesiderate locali e generali. Per tale motivo la malattia è tutt'ora frequente (16) per cui sin dal 1950 numerosi sono stati i tentativi di sintetizzare un vaccino antipertossico costituito da frazioni o estratti batterici purificati, allo scopo di ridurre le reazioni dovute ai corpi cellulari interi.

A causa della difficoltà di identificare con precisione gli antigeni della Bordetella responsabili della protezione immunitaria (tab. 2), i primi vaccini acellulari — la emoagglutinina adsorbita a fosfato di alluminio e l'antigene protettivo di Pillemer — non sono risultati altrettanto efficaci dei vaccini convenzionali e sono praticamente scomparsi dall'uso.

Successivamente le continue ricerche rivolte alla identificazione degli antigeni protettivi, con lo scopo di ottenere la conversione anticorpale somministrando solo gli antigeni responsabili di questa e diminuendo quindi la tossicità del vaccino, hanno identificato due antigeni principali: il più importante è costituito dalla tossina pertossica PT (o PTX), il secondo dalla emoagglutinina filamentosa; i due antigeni secondo alcuni AA avrebbero un effetto protettivo sinergico (17,18,19,20,21).

La tossina pertossica PT, proteina composta da 5 diverse subunità (S1, 2, 3, 4, 5) in seguito ad opportuni trattamenti chimici si è dimostrata efficace come il vaccino cellulare con reazioni minori di quelle causate da quest'ultimo (22,23) però possiede anche una triplice attività biologica in quanto determina: linfocitosi, ipoglicemia, sensibilizzazione all'istamina, risultando quindi identificabile con i tre fattori definiti:

LPF: fattore che promuove la linfocitosi

IAP: proteina che attiva le isole del Langerhans e aumenta il tasso di insulina

HSP: fattore di sensibilizzazione alla istamina.

Inoltre vi sono ancora dubbi circa il meccanismo d'azione, il livello di anticorpi protettivi dalla infezione, la ricomparsa di tossicità ad opera della PT.

Per tale motivo altri vaccini ancor più perfezionati sono attualmente allo studio con l'utilizzo di tecniche di ingegneria genetica.

Tramite manipolazioni genetiche sono stati infatti ottenuti ceppi mutanti di Bordetella pertussis capaci di produrre la proteina PT modificata e cioè dotata di immunogenicità ma priva di tossicità (24).

La sostituzione di due aminoacidi nella subunità S1 della tossina pertossica fa sì che la molecola sia priva delle tipiche reazioni avverse in vivo, quali l'induzione della leucocitosi, la stimolazione della secrezione di insulina e la sensibilizzazione all'istamina, essendo in grado di indurre la sintesi di alti livelli anticorpali e di proteggere dalla Bordetella pertussis (25).

Tuttavia le molecole mutanti - PT-9k/129 G - sono indistinguibili dalla tossina naturale sia dal punto di vista elettroforetico che per le proprietà chimiche e fisiche, compresa l'affinità per gli anticorpi neutralizzanti.

In seguito per valutare la sicurezza e la immunogenicità della tossina nell'uomo è stato condotto uno studio pilota in 29 adulti volontari: la proteina è risultata:

- sicura: in nessun caso si sono rilevate significative reazioni avverse né modificazioni dei valori di leucociti, insulina, IgE;
- in grado di stimolare la produzione di alti titoli di anticorpi neutralizzanti: una dose di 15 μg di PT-9k/129 G produce una risposta umorale maggiore di quella ottenuta con dosi di 50-25 μg di tossina PT detossificata chimicamente;
- in grado di indurre la memoria immunologica, come dimostra il fatto che dopo la vaccinazione si è riscontrato un aumento della risposta cellulo/mediata alla tossina pertossica (26).

Considerazioni conclusive

La pertosse è una malattia tuttora molto frequente e gravata da un certo tasso di mortalità. Secondo alcuni si hanno circa 60 milioni di casi/anno con 500mila morti (26) che si verificano soprattutto nei primi mesi di vita, epoca in cui sono frequenti le complicazioni anche neurologiche (da 1:2500 a 1:8500 casi di malattia).

La vaccinazione antipertossica viene pertanto consigliata e deve essere iniziata all'età di 3 mesi e completata entro il primo anno di vita, essendo la malattia caratteristica della prima e seconda infanzia (15% dei casi in b. minori di 1 anno, 50% da 1 a 4 anni, 30% da 5 a 9 anni).

È inoltre nel primo anno di vita che si verifica la maggior parte dei decessi (più del 70%) ancora esistenti a causa della pertosse.

Il vaccino cellulare non viene più consigliato sopra i 7 anni per la elevata frequenza di reazioni generali oltre questa età.

All'epoca dell'ingresso a scuola e comunque non oltre 6-7 anni viene effettuata da alcuni una dose di richiamo, dose che nei bambini di età inferiore ai 7 anni, in caso di forte esposizione alla infezione, come nei contatti familiari o di collettività è consigliabile sempre quando il tempo trascorso dall'ultima somministrazione sia superiore a 3 anni.

Nei Paesi in via di sviluppo la opportunità della vaccinazione è certamente fuori dubbio mentre in alcuni Paesi industrializzati, quali Giappone, Regno Unito e Svezia, numerose sono le controversie a causa sia delle complicazioni neurologiche associate al vaccino, sia dello spontaneo declino della gravità della malattia.

In Svezia la vaccinazione è stata sospesa dal 1979, per cui attualmente la pertosse è endemica (16), mentre nel Regno Unito è stata ripresa visto il dilagare della malattia e delle sue complicanze.

Nei restanti Paesi Europei il vaccino DTP è ampiamente impiegato, talora con modalità parzialmente diverse: in Danimarca viene utilizzato il vaccino pertossico semplice a 5, 10, 40 settimane (mentre il DT viene sommi-

nistrato separatamente a 5,6 e 15 mesi), in Germania invece la vaccinazione viene praticata soltanto nei casi ad alto rischio (scadenti condizioni socio-economiche, malattie croniche respiratorie o cardiovascolari, vita in collettività).

La possibilità, in un prossimo futuro, di impiegare la proteina PT mutante, antigene naturale non trattato e quindi non alterato nella immunogenicità costituisce senza dubbio un passo avanti decisivo per un più sicuro ed efficace vaccino pertossico acellulare.

Tale vaccino tuttavia dovrà essere studiato su milioni di bambini con studi paralleli in numerosi Paesi, perché si possa avere una valutazione comparativa definitiva e delle certezze sul grado di protezione contro i principali sierotipi della Bordetella pertussis (27,28).

Tab. 1 - Reazioni locali e generali registrate nelle 48 ore seguenti 15.752 iniezioni di DTP e 784 iniezioni di DT praticate a bambini di età compresa fra 2 mesi e 6 anni. Studio prospettico da: Cody C.L. et al.: *Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children.* «J. Pediatrics», 68, 650, 1981.

Reazioni	DTP (%)	DT (%)
Locali: rossore	37,4	7,6
gonfiore	40,7	7,6
dolorabilità	50,9	9,9
Generali: febbre < 39°C	40,4	8,6
> 39°C	6,1	0,7
sonnolenza	31,5	14,9
irritabilità	53,4	22,6
vomito	6,2	2,6
anoressia	20,9	7,0
pianto < 3 ore	2,0	0,7
> 3 ore	1,1	0,0
pianto stridulo	0,1	0,0
convulsioni	0,06	0,0
collasso/shock	0,06	0,0

Tab. 2 - Principali componenti di *B. pertussis* dotati di attività biologica. Da Pontecorvo M. «Vaccini, sieri, immunoglobuline», Minerva Medica VI ed. p. 63, 1990.

<i>Agglutinogeno</i>	Proteine contenute nella parete cellulare. Sono 8 antigeni tipospecifici, di cui tre maggiori (1,2,3), che permettono la classificazione in sierotipi di <i>B. pertussis</i>
<i>DNT</i>	Tossina dermonecrotica termolabile contenuta nel citoplasma
<i>Endotossina</i>	Tossina termostabile di natura lipopolisaccaridica contenuta nella parete cellulare
<i>FHA</i>	Emoagglutinina filamentosa. Proteina delle fimbrie implicata nell'ancoraggio dei batteri alle ciglia delle cellule dell'epitelio respiratorio
<i>HSF*</i>	Fattore di sensibilizzazione all'istamina contenuto nella parete cellulare
<i>IAP*</i>	Proteina che attiva le isole di Langerhans ed aumenta il tasso di insulina
<i>LPF*</i>	Fattore che promuove la linfocitosi. Contenuto nella parete cellulare. È anche un potente mitogeno delle cellule T ed un adiuvante
<i>PA</i>	Antigene protettivo. Struttura proteica della membrana citoplasmatica
<i>PIF</i>	Fattore inibente i polimorfonucleati
<i>TCT</i>	Citossina tracheale. Peptide che causa ciliostasi ed alterazioni cellulari
*) Sono probabilmente attività di una singola proteina tossica (PTX).	

BIBLIOGRAFIA

1. Cherry J.D.: Immunizations: epidemiologic and public health aspects. Atti del Congresso: bambino: Progetto Salute - Traguardi e Prospettive. Ancona, 21-22 aprile 1989.
2. Miller D.L. et al.: Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children Br. Med. J. 282: 1595, 1981.
3. Alderslade R. et al.: The National Childhood Encephalopathy Study in Whooping Cough: report from the Committee on Safety of Medicines and the Joint Committee on Vaccination and Immunization. H.M. Stationery Office, London 1981.
4. Miller D.L. et al.: Infantile spasms and pertussis immunization. Lancet 1: 1031, 1983.

5. Griffin M.R. et al.: Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *J. Am. Med. Assoc.* 263: 1841, 1990.
6. Walker A.M. et al.: Neurologic events following diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *Pediatrics* 81: 345, 1988.
7. Schields W.D. et al.: Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: a retrospective epidemiologic study. *J. Pediatr.* 113: 801, 1988.
8. MacRae K.D.: Epidemiology, encephalopathy, and pertussis vaccine. In: Proceedings of the FEMS pertussis Symposium. Society of Microbiology and Epidemiology of the GDR. Berlin 1988.
9. Stephenson J.B.P.: Pertussis vaccine on trial: science vs the law. In: Proceedings of the FEMS pertussis Symposium. Society of Microbiology and Epidemiology of the GDR. Berlin, 1988.
10. Griffith A.H.: ABC of 1 to 7: whooping cough. *Br. Med. J.* 284: 1263, 1982.
11. Preston N.W.: Childhood vaccination: current controversies. *Abstr. Hyg. Comm. Dis.* 60: 671, 1985.
12. Comunicazione OMS; Safety of pertussis vaccines. *WHO Drug Inform.* 4,2: 49, 1990.
13. Cherry J.D.: Pertussis vaccine encephalopathy; it is time to recognize it as the myth that it is. *J. Am. Med. Assoc.* 263: 1679, 1990.
14. Wilkins J. et al.: Agglutinin response to pertussis vaccine. Effect of dosage and interval. *J. Pediatr.* 79, 197, 1971.
15. Biasini G.C. et al.: La vaccinazione antipertosse. Effetto protettivo di un ciclo di tre dosi. *Medico e Bambino* 2, 33, 1991.
16. Romanus V. et al.: Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr. Infect. Dis.* 6: 364, 1987.
17. Robinson A. et al.: Synergistic effect of *Bordetella pertussis* lymphocytosis-promoting factor on protective activities of isolated *Bordetella* antigens in mice. *Infect. Immun.* 40: 523, 1983.
18. Garcia-Sanz A. et al.: Comparative biological activities of whole cell pertussis vaccine and a new acellular preparation. *Vaccine*: 3, 23, 1985.
19. Miller E.: Progress towards a new pertussis vaccine. *Br. Med. J.* 292: 1348, 1986.
20. Sato Y. et al.: Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet* 1:122. 1984.
21. Noble G.R. et al.: Acellular and whole-cell pertussis vaccines in Japan. Report of a visit by US scientists. *JAMA.* 257, 10: 1351 (ref. 1375) 1987.
22. Ad Hoc Group for the study of pertussis vaccines. Placebo-controlled trial of two cellular pertussis vaccines in Sweden. Protective efficacy and adverse events. *Lancet.* 1: 955, 1988.
23. Scientific activities WHO-OMS: Development of acellular pertussis vaccine. *Bull. WHO.* 63, 6: 993, 1985.
24. Pizza M. et al.: Mutants of pertussis toxin suitable for vaccine development. *Science* 264: 497, 1989.
25. Nencioni L. et al.: Characterization of genetically inactivated pertussis toxin mutants: candidates for a new vaccine against whooping cough. *Infect. Immun.* 58, 5: 1308, 1990.
26. Podda A. et al.: Metabolic, humoral, and cellular responses in adult volunteers immunized with the genetically inactivated pertussis toxin mutant PT-9K/129 G. *J. Exp. Med.* 172: 861, 1990.
27. Baxter D.N. et al.: How are the sub-unit pertussis vaccines to be evaluated? *Epidemiol. Infect.* 99: 477, 1987.
28. Preston N.W.: Safety of pertussis vaccine. *Lancet* 335: 656, 1990.

VACCINI E VACCINAZIONE ANTI-EPATITE B
Esperienza di nove anni del nostro Centro di vaccinazione
Proposta di Calendario Vaccinale

C. ALÙ

Primario Reparto di Neonatologia e Ambulatorio Pediatrico
Arcispedale di San Giacomo U.S.L. RM 1

La Virus Epatite B è una delle malattie infettive, più diffuse nel mondo. Si calcola che vi sono più di 250 milioni di portatori di un virus che da solo è responsabile dell'80% dei carcinomi epato-cellulari. È al secondo posto tra le cause note e prevenibili di cancro, dopo il tabacco.

La virus epatite B ha una notevole diffusione nel nostro Paese. Secondo i dati disponibili: sarebbe responsabile del 50-60% dei 35-40.000 casi di Epatite Cronica, denunciati mediamente in questo ultimo decennio, nonché della maggior parte dei decessi.

È bene tener presente che sono connessi all'epatite B oltre che il carcinoma epato cellulare, precedentemente menzionato, anche la Cirrosi non alcolica.

Dati recenti, stimano a 2 milioni il numero dei portatori di virus in Italia, l'endemia da virus epatite varia in Italia tra il 3-10% della popolazione a seconda delle Regioni, con maggiore incidenza del Centro-Sud. Sempre in Italia l'incidenza, delle gestanti affette da epatite B e portatrici dell'HBsAg + , varia dal 2,5 al 4% e la trasmissione perinatale è intorno al 25%. A tale proposito è da tenere presente che, la madre che ha contratto la malattia nel corso dell'ultimo trimestre di gravidanza o è portatrice cronica dell'HBsAg, infetta il nascituro sia per via transplacentare, sia più frequentemente al momento o subito dopo il parto. La capacità infettante della madre nei riguardi del prodotto del concepimento è maggiore se nel sangue materno è presente l'antigene «e». Il neonato può reagire in tre modi all'attacco del virus:

- 1) liberarsi del virus, specie se la madre è HBeAb +
- 2) andare incontro ad una epatite conclamata
- 3) evenienza più frequente, diventare portatore cronico del virus con o senza i segni della malattia.

In definitiva il neonato infetto incrementa in modo considerevole il numero dei portatori cosiddetti sani.

Accennate le modalità di trasmissione nel periodo pre-perinatale è bene tenere presente che l'infezione da HBV può essere trasmessa con quantità infinitesimali di sangue e che il virus conserva la sua capacità infettante per almeno 6 mesi a temperatura ambiente. E non è tutto, il Virus si trova non solo nel sangue, ma nella saliva, nel secreto naso-faringeo, nello sperma, nel muco vaginale e nel latte materno. Le possibilità di contagio sono dunque

numerose e fanno sì che il soggetto HBsAg+ e ancor più l'HBeAg+ costituisca un pericolo potenziale nell'ambito familiare. Infatti l'HBV è stato ritrovato nei luoghi dove soggiorna e convive un soggetto infetto, un po' dovunque: sui mobili, sulle superfici dei tavoli, sulle maniglie delle porte, sui giocattoli, sulle posate, bicchieri, vasellame vario e sui poppatoi. Per di più è un rischio, l'uso promiscuo degli spazzolini dei denti (ancorché vengono personalmente usati, ma riposti in un unico contenitore), forbici da unghie, rasoi, spazzole da bagno ecc.

Sembra che anche la più stretta osservanza delle norme igieniche, pur importanti, non siano in grado di prevenire l'infezione da HBV. Particolare attenzione, deve essere posta in occasione di morsi o graffi, o quando esistano lesioni eczematose o psoriasiche che costituiscono una ottima porta d'entrata per il virus. Tutto ciò acquista un grande significato se si pensa che è la «Via Parenterale Inapparente» la modalità di trasmissione più frequente nell'infanzia, attraverso il contatto tra oggetti contaminati e lesioni sia pur minime della cute e delle mucose, specie la orale del bambino, (il 90% dei soggetti sani presenta micro-lesioni della mucosa orale).

Quanto sopra premesso offre una panoramica, succinta, di quella che è la situazione in Italia e nel Mondo e delle modalità di contagio del virus dell'epatite B.

Infezione, quindi, altamente aggressiva e diffusa che merita l'attenzione delle Autorità Sanitarie preposte, stando il fatto che esiste il VACCINO per ridurre, fino all'auspicabile azzeramento, questa malattia. Ciò si può fare rendendo obbligatoria, come il Ministero della Sanità ha in animo di fare, la vaccinazione che da tanto più buoni risultati, quanto più precocemente è eseguita (periodo neonatale). Infatti le Siero-Conversionsi sono migliori e più pronte quanto più l'età del soggetto è bassa. A conferma di ciò, la vaccinazione offerta in periodo Neonatale da quasi il 100% di responsività contro il 75% e meno a partire dai 14-16 anni.

Prima di inoltrarmi nella illustrazione della nostra casistica, voglio fare un breve cenno sui tipi di Vaccini da noi usati. Dal 1982 all'inizio del 1988 abbiamo usato i vaccini di cosiddetta prima generazione e cioè vaccini Plasma-Derivati costituiti da particelle di HBsAg purificate da plasma di portatori asintomatici selezionati, per escludere etilisti, tossicodipendenti, soggetti affetti da malattie infettive o con tests biumorali alterati. Le particelle di HBsAg vengono concentrate, purificate e inattivate secondo varie modalità; dette particelle vengono quindi adsorbite su allume come adiuvante. Il vaccino Francese Hevac B contiene HBsAg sottotipo «ad» e «ay», mentre quello Americano: HB-Vax solo il sottotipo «ad» poiché solo la frazione «a» dei sotto tipi è il determinante immunologico più importante.

Dal 1988 abbiamo usato i vaccini di seconda generazione. Sono questi dei vaccini (noi abbiamo usato l'ENGERIX) ottenuti per ricombinazione genetica in cellule di lievito di birra. È stato inserito in un plasmide il gene che

codifica per la proteina maggiore dell'HBsAg, che a sua volta ha infettato un ceppo di *Saccaromices Cerevisiae*. Questo vaccino ottenuto con il DNA ricombinante ha dimostrato di essere efficace al pari da quello ottenuto dal plasma ed ha il vantaggio di essere prodotto su vasta scala, di evitare, la possibilità sia pur teorica, che nel vaccino possano introdursi contaminanti del sangue e infine di essere dal punto di vista economico meno dispendioso.

Infine per completezza di informazione bisogna dire che, recentemente si è evidenziato che esistono tra i topi dei ceppi non Responder, cioè topi geneticamente incapaci di produrre anti-corpi anti-HBs. È probabile che anche nel genere umano esistano dei soggetti geneticamente non Responder. A questo punto si è visto che se ai topini non Responder si inietta HBsAg contenente 55 aminoacidi in più, la cosiddetta proteina pre-S2 si ottiene una risposta anticorporeale uguale ai topi Responder. Anche la proteina più grossa dell'HBsAg pre-S1 migliora la risposta del vaccino.

Del tutto recentemente si è dimostrato che l'antigene interno «Core» dell'HBV è determinante nella risposta anticorporeale all'HBsAg al pari della proteina pre-S1 e pre-S2; pur non essendo chiaro come un antigene interno del virus faciliti la risposta alle proteine antigeniche di rivestimento. Infine la ricerca di un frammento puro della complessa struttura del virus, dotato della massima capacità immunizzante, costituirà nel prossimo futuro argomento per gli immunologici impegnati nella lotta contro la virus epatite B.

Esperienza personale

Fin dal 1979 presso l'Ospedale San Giacomo di Roma, grazie alla collaborazione Multidisciplinare tra Ostetrici, Immunologi e Neonatologi, tutte le donne in stato di gravidanza sono state sottoposte a Screening per l'antigene Au. Sempre dal 1979 fino all'ottobre 1982 abbiamo trattato con immunoprofilassi Passiva (metodo di Jahveri) tutti i neonati da madre HBsAg +. In quell'epoca, nel Lazio, la percentuale di madri Au+ era del 4%.

Nell'ottobre del 1982, poco dopo il Meeting sulla vaccinazione della virus epatite B, tenuto presso l'Istituto Superiore di Sanità, presente il Prof. Krugman, abbiamo iniziato a vaccinare prima con il vaccino HEVAC B Pasteur (12 vaccinazioni complete: 3 dosi: a 30-60-90 giorni), successivamente fino al 1988 con il Vaccino HB-Vax del M.S.D. (92 vaccinazioni complete: 3 dosi a 2 gg., a 30 gg., a 180 gg.). Infine dal 1988 a tuttoggi con il Vaccino, da ricombinazione genetica, ENGERIX, con la medesima modalità dell'HB-Vax.

I Neonati vaccinati con i tre tipi di vaccini dal 1982 al 1990 sono stati 159 dei quali di peso inferiore ai 2500 g (da 1800 a 2500 g), 47, superiori a 2500 g (da 2500 g a 4228 g), 112.

Dopo la prima dose di vaccino si è avuto un tasso di Sieroconversione del 65%; dopo la seconda dose il 100%. Questo primo dato ci ha spinto subito a praticare la terza dose dopo 150 gg. dalla seconda dose, ciò si è potuto

fare sulla base dei dati di siero-conversioni fornitrici dopo 30 giorni dopo ogni inoculazione dai nostri eccellenti Immunologi. I nostri bambini sono stati poi richiamati per la ricerca del tasso anticorpale a distanza di 6 mesi dalla terza inoculazione e poi ogni 12 mesi. I primi vaccinati (1982) hanno risposto al 100% alle chiamate annuali e vantano una anzianità di 8-9 anni. Tutti i nostri vaccinati mantengono nel tempo un tasso anticorpale superiore a 40 U.I. molto al di sopra del tasso ritenuto efficace, 10 U.I., per la difesa contro il virus. Solo in un soggetto con un peso alla nascita di g 1800 si è dovuto ricorrere dopo 3 anni alla terza vaccinazione ad una IV dose, essendo il titolo anticorpale sceso sotto le 10 U.I.; con questa dose di richiamo il titolo è risalito sopra le 100 U.I.

Occorre ancora menzionare che in nessuno dei nostri vaccinati si sono verificati degli effetti collaterali né tanto meno complicanze.

Per concludere questo rapido escursus, pensiamo, con questa nostra statistica del tutto positiva, di supportare ciò che l'Autorità Sanitaria Italiana ha in animo di realizzare e cioè la VACCINAZIONE OBBLIGATORIA ANTI VIRUS EPATITE B.

Infine per rendere operativa questa Vaccinazione, proponiamo che questa venga eseguita nel primo anno di vita, avendo la consapevolezza, da noi dimostrata, di una siero-conversione efficace al 100%. Siero-conversione che va decrescendo con l'avanzare dell'età, fino ad una percentuale di non Responder del 25-25%, dopo i 14-16 anni.

Sempre in tema di proposte possiamo ipotizzare un calendario vaccinale così articolato:

1^a DOSE: alla nascita

2^a DOSE: unitamente alla prima dose nel vaccino Antipolio e anti-difterico, tetanico e pertossico

3^a DOSE: dopo 8 mesi con il richiamo del vaccino anti-difterico, tetanico e pertossico

DOSI DI RICHIAMO: ogni 5 anni associati ai richiami degli altri vaccini.

ARCIOSPEDALE S. GIACOMO - ROMA

U.S.L. RM 1

Reparto di Neonatologia - Primario Prof. C. Alù

NEONATI VACCINATI DAL 1982 AL 1990:	159
— INFERIORI A 2500 GRAMMI:	47
— SUPERIORI A 2500 GRAMMI:	112
SIEROCONVERSIONI:	
— DOPO LA PRIMA VACCINAZIONE:	65%
— DOPO LA SECONDA VACCINAZIONE:	100%

Fig. 1 - Neonati vaccinati nel 1982-83: N. 14. Vaccini: HEVAC, Pasteur; HBVAX, MSD

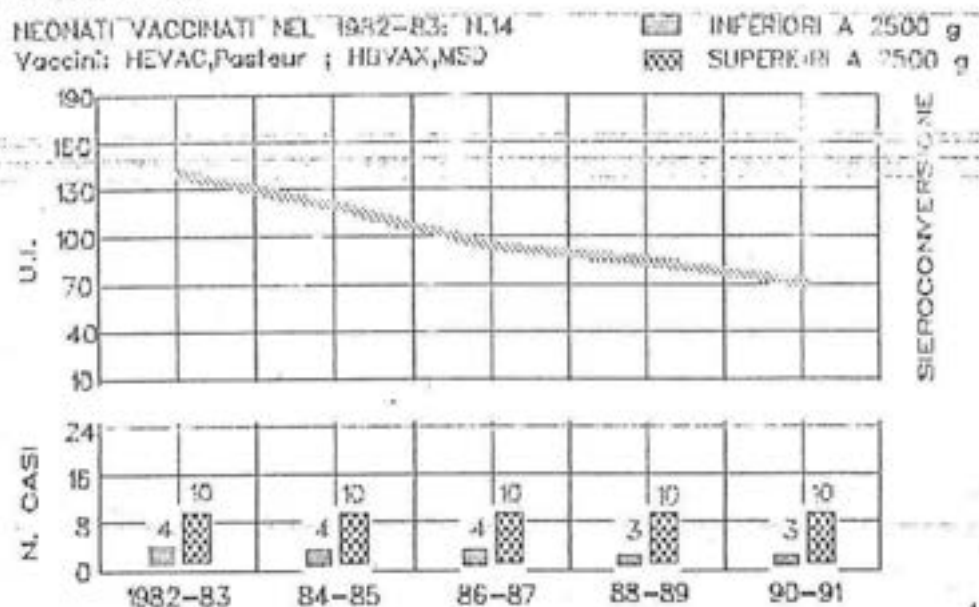


Fig. 2 - Neonati vaccinati nel 1984-85: N. 55. Vaccino: HBVAX, MSD

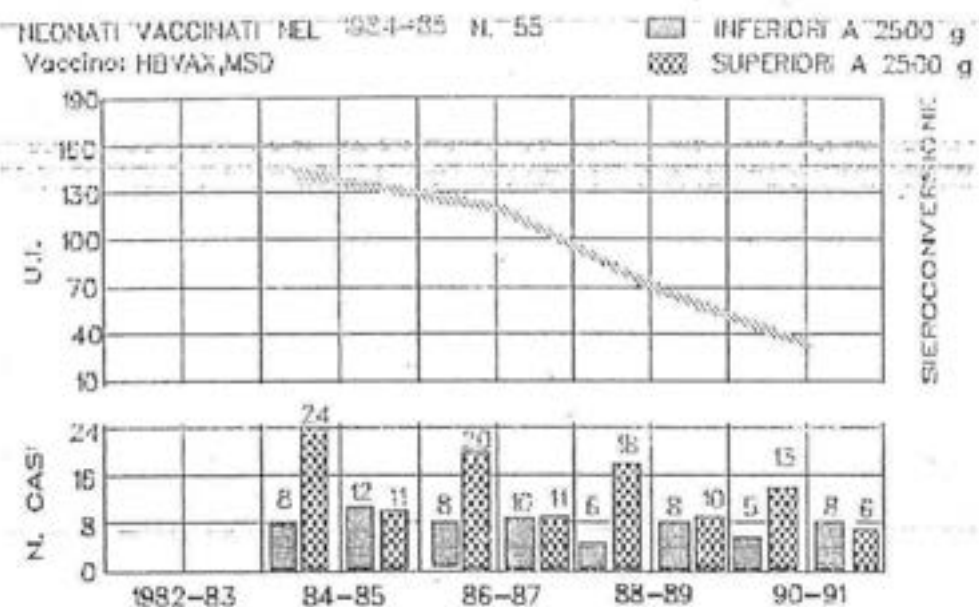


Fig. 3 - Neonati vaccinati nel 1986-87; N. 34. Vaccino: HBVAX, MSD

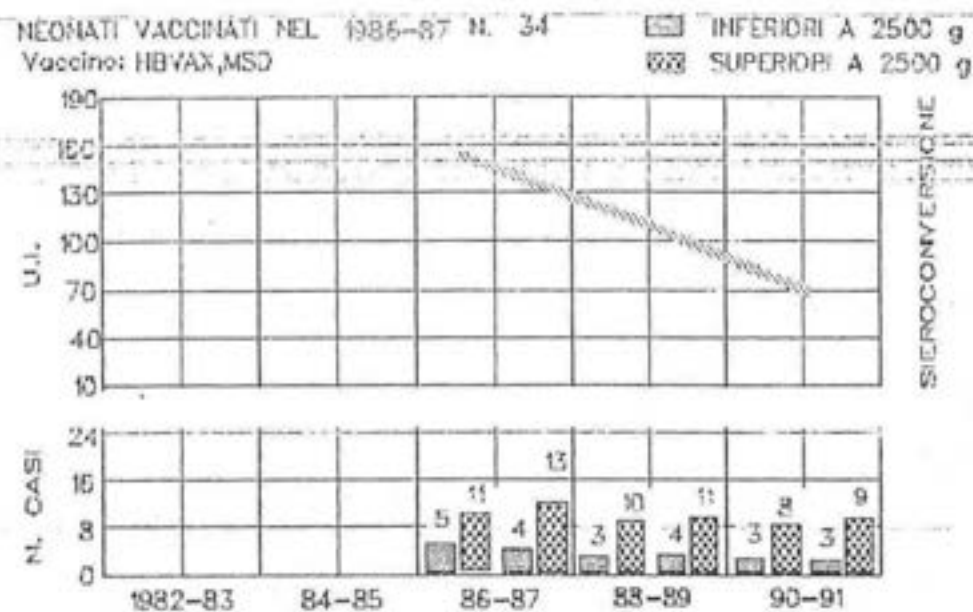
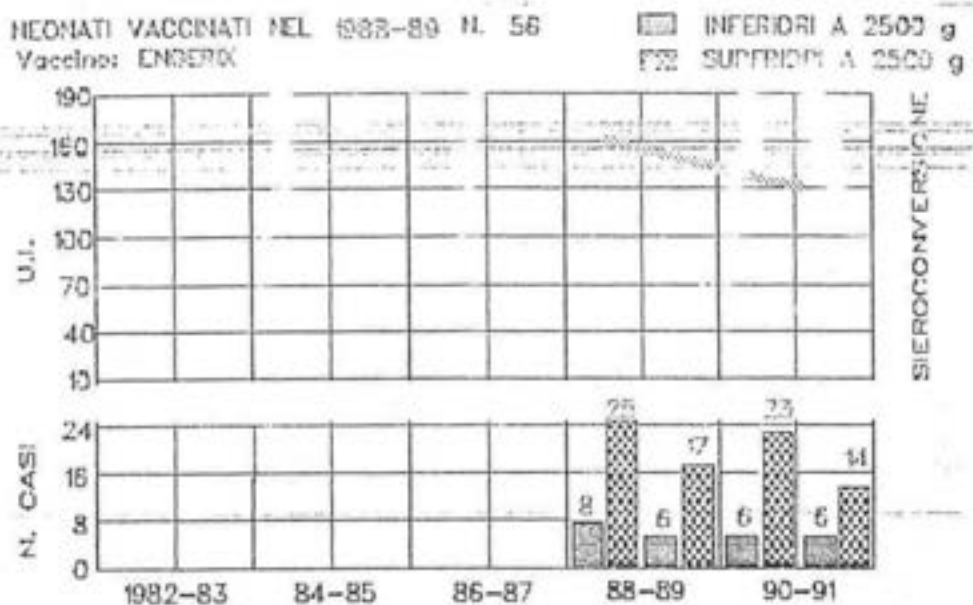


Fig. 4 - Neonati vaccinati nel 1988-89; N. 56. Vaccino: ENGERIX



BIBLIOGRAFIA

1. Alù C., Marinucci G. e Coll.: Immuno profilassi passiva-attiva anti-epatite B in neonati a rischio. *Aggiornamento Pediatrico* 1984, vol. XXXV 497-450.
2. Beasley R.P., Hwang L.V., Lin C.C. et al.: Hepatocellular carcinoma and HBV. *Lancet* 1981, ii, 1129-1133.
3. Colombo M., Rumi M.G.: Una pianificazione della vaccino profilassi per la epatite B. *Medico e Paziente* 12,26, 1989.
4. Barin F. Goudeau A. et al.: Immune response in neonates to hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1982, i, 251.
5. Leonardi S., Leggio T., Fischer A., Sciacca A., Musumeci S.: Intradermal hepatitis B vaccination efficacy and timing for a booster dose in infants at risk, *Ped. Inf. Dis.* 8, 337, 1989.
6. Mollica F., Musumeci S.: Profilassi dell'infezione da HBV: Atti del 3 Congr. Naz. Soc. Ital. Ped. Prevent. Soc. Nip. 169 1985.
7. Piazza M., Picciotto L., Villari R. et al.: Hepatitis B immunisation with a reduced number of doses in newborn babies and children. *Lancet* i, 949, 1985.
8. Hollinger F.B., Adam E. et al.: Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. In: *Viral hepatitis*. Szmuness W., Alter H.J. eds, Franklin Inst. Press. 1981, pag. 451.
9. Piazza M., Da Villa G., Picciotto L. et al.: Mass vaccination against hepatitis B in infants in Italy. *Lancet* 2 (letter), 1132, 1988.
10. Purcell R.H., Gerin J.L.: Prospects for second and third generation hepatitis B vaccines. *Hepatology* 5, 1, 159, 1985.
11. Zanetti A.R., Tanzi E., Colombo M., Mannucci P.M.: Anti-Pre S+ antibodies in clearance of hepatitis B. *Lancet* 2 (letter), 447, 1988.
12. Zuckerman A.J.: New Hepatitis B vaccines; *Brit. Med. J.* 1985, 290, 492.
13. D'Amico E., Stringhi C., Lipreri R.: La vaccinazione anti-epatite B. *Riv. di Infettiv. Pediatr.* 4, 279, 1989.
14. Jannuzzi C. e coll.: L'epatite virale in età pediatrica; *Gaslini* vol. 20, 74, 1988.
15. La Manna A., Giuseppone A., Lupi L., Sellitto F., Prisco E., Varricchio E., Ardovino I., La Rocca R.: Trasmissione perinatale madre-figlio della infezione da virus dell'epatite B. *Riv. di Ped. Prev. e Soc. Nipiologia* vol. 36, 1, 1986.

LA VACCINAZIONE CON VIRUS ATTENUATI ANTI-MORBILLO, ANTI-PAROTITE, ANTI-ROSOLIA (MPR)

Prof. RENZO BIAGINI

Regione Toscana - Unità Sanitaria Locale N. 23 - Arezzo

Unità Operativa di Pediatria e di Malattie Infettive del Bambino

Le acquisizioni biologiche e le raggiunte capacità tecniche degli ultimi decenni hanno consentito di proporre degli obiettivi nel campo della prevenzione, fino a poco tempo fa insperati. La recente introduzione in Italia dei vaccini virali attenuati, ed in particolare del vaccino trivalente antimorbillo, antiparotite, antirosolia, ha posto ai pediatri e a tutti i genitori il problema sulla effettiva importanza e necessità di sottoporre i bambini ad una tale vaccinazione.

In epoca precedente agli anni '40, i casi di rosolia non erano sottoposti all'obbligo di denuncia, essendo la malattia considerata di lieve gravità, per cui è difficile conoscerne l'andamento epidemico; la prima pandemia registrata in USA è avvenuta negli anni 1940-1944 ed una successiva negli anni 1963-1965, che determinò la nascita di 20.000 bambini con sindrome roseolica congenita; in epoca pre-vaccinica la rosolia si manifestava a cicli epidemici ogni 6-9 anni; dopo l'introduzione della vaccinazione con virus attenuato non si sono più osservati cicli epidemici.

Sono passati esattamente 50 anni, da quando una oftalmologa australiana (GREGG) dimostrò la teratogenicità svolta sul feto dal virus della rosolia, nelle prime settimane di gravidanza. Una tappa importante nella lotta alla rubeola congenita avvenne nel 1960 con l'isolamento del virus della rosolia, e successivamente dalla presentazione del vaccino vivo attenuato, avvenuta ufficialmente durante l'International Conference on Rubella Immunization (1969). Il vaccino antirosolia vivo attenuato veniva registrato nello stesso anno in USA e utilizzato prevalentemente nei bambini, con l'obiettivo di raggiungere l'eradicazione della malattia. Nei primi 17 anni ne furono impiegate 123.000 dosi e la prevalenza della rosolia diminuì del 98,7%.

Osservazioni americane ci indicano che, in epoca prevaccinazione (1966-68), i gruppi di età dei bambini colpiti più frequentemente dalla malattia, erano quelli fra 5 e 9 anni, pur osservandosi casi abbastanza numerosi in età prescolare; nella epidemia americana avvenuta negli anni 1975-1977, cioè in epoca post-vaccinale, il picco di massima incidenza era nel gruppo di età, fra 15 e 19 anni. Infine nelle riaccensioni epidemiche del periodo 1975-1977 e del periodo 1981-1983, l'incidenza scendeva dal 6.7/100.000 allo 0.6/100.000 ed 1/3 degli ammalati aveva un'età maggiore di 14 anni.

Come sopra abbiamo ricordato, nei primi 17 anni dopo che il vaccino antirosolia era stato registrato negli USA, venivano utilizzate 123.000 dosi, con l'intenzione di vaccinare tutti i bambini, per ottenere l'eradicazione della malattia; mentre a partire dal 1978, dopo il verificarsi di una nuova epidemia di rosolia (anche se ridotta, come entità), si stabiliva di coinvolgere le ragazze e le donne in età fertile, nei piani di immunizzazione anti-rosolia.

Il numero dei casi di rosolia diminuivano del 98,7%; mentre i casi di rosolia congenita non subivano riduzioni di frequenza fino a dopo il 1980. Durante questa epidemia il 28,6% dei casi avvenivano in persone con età maggiore di 20 anni e studi sulla ricerca degli anticorpi antirosolia dimostravano che il 7-25% della popolazione giovanile americana era suscettibile alla malattia.

In Inghilterra ed in altri paesi si è attuata una strategia diversa; si è scelto di effettuare vaccinazione anti-rosolia nelle ragazze fra 11 e 14 anni (1970) (dato nazionale: fu vaccinato contro la rosolia l'87% delle adolescenti sotto i 14 anni). In seguito all'epidemia degli anni 1971-73 la immunizzazione è stata allargata alle donne suscettibili, in epoca pre-gravidica o subito dopo un parto; l'obiettivo da raggiungere con questa politica vaccinale, è quello di ottenere la protezione del feto, attraverso l'immunizzazione delle madri; si è ritenuto infatti che mantenere la circolazione del virus selvaggio possa migliorare ulteriormente lo stato immunologico delle donne in età fertile.

Il risultato vaccinante ottenuto è stato dimostrato da uno studio su 10.000 campioni di sangue testati di donne, nate dopo il 1956 e che erano state sottoposte a vaccinazione, circa il 93-96% avevano anticorpi circolanti. Nonostante questi buoni risultati, i casi di rosolia in gravidanza ed i casi di rosolia congenita hanno continuato a rappresentare un problema sanitario molto rilevante in Inghilterra. Infatti in epoca post-vaccinale, anni 1971-1982, sono stati segnalati 625 casi di rosolia congenita, e nel periodo 1974-1981, 3273 donne abortivano per essersi ammalate di rosolia nei primi mesi di gravidanza o per avere avuto contatti con malati di rosolia.

Più recentemente (1989), è stato segnalato che 53 donne (valore annuo più basso finora registrato) si sono ammalate di rosolia in gravidanza; quello che è sembrato ancora più preoccupante è l'osservazione che 38 di queste erano considerate reinfezioni, in quanto avvenute in donne precedentemente vaccinate o comunque ritenute non suscettibili. La maggior parte dei contagi di rosolia in gravidanza erano per contatti intra-familiari, trasmessi cioè da bambini ammalati di rosolia ad un'età inferiore a 15 anni; questo dato sembra provato dall'osservazione che le primipare ammalate in gravidanza rappresentano solo l'1,4%, contro il 5% delle pluripare, per cui il rischio di essere contagiate dai propri figli all'interno della famiglia è maggiore di 3 volte.

Il morbillo è a ragione ritenuto una malattia temibile per le complicazioni a breve e a lungo termine: a breve termine il rischio di encefalite acuta con una frequenza di un caso ogni 1.000 ammalati di morbillo, con un bagaglio

di morti o di sequele neurologiche gravi, pari a 2/3 dei bambini colpiti; a lungo termine la panencefalite sub-acuta sclerosante (PESS), con una incidenza molto minore (2-3/1.000.000), nei casi di morbillo avvenuti in età inferiore ai 3-4 anni, ma con conseguenze terribili.

La soluzione del problema morbillo ha preso inizio da quando nel 1954 Enders e Pleebles isolarono in coltura cellulare (cellule renali umane e di scimmia) 8 agenti virali ed osservarono che il siero di convalescente di morbillo aveva la capacità di inibire l'effetto citopatogeno virale. La tappa successiva è stata la scoperta della possibilità di coltivare il virus del morbillo su embrione di pollo; negli anni successivi (1958-62) fu proposto un vaccino inattivato, che ebbe limitati successi. Dal 1963 è stato introdotto nell'armamentario medico un vaccino anti-morbilloso attenuato.

L'utilizzazione di questo vaccino avvenuta negli Stati Uniti su larga scala negli anni 1965-66 portava alla scomparsa, per alcuni anni, delle epidemie di morbillo; epidemie ricomparvero nel 1971 e quindi nel 1976 e nel 1977, ma con un minor numero di casi rispetto all'era pre-vaccinica; il numero dei casi di morbillo nel 1971 furono 75.290 e nel 1976-77 57345.

Prima dell'era vaccinica in USA c'erano ogni anno fra 200.000 e 600.000 segnalazioni di casi di morbillo, ma una attenta disamina suggerisce che una tale cifra rappresenti realmente solo il 15% dei casi realmente avvenuti; con 300-700 morti per anno per polmonite o encefalite e 20-100 bambini con handicap permanenti. È possibile che in era pre-vaccinica la popolazione in generale all'età di 20 anni abbia superato il morbillo, come sarebbe dimostrato da uno studio effettuato sui militari di leva americani nel 1962, dal quale si rileva come la presenza di anticorpi antimorbillo a questa età si ritrovi nel 99% dei sospetti esaminati.

Il morbillo presenta ricorrenze epidemiche ogni 2-5 anni; tanto più grande è la comunità colpita, tanto più brevi sono gli intervalli inter-epidemiche. L'età maggiormente colpita in epoca pre-vaccinica era fra 5 e 9 anni; nelle epidemie del 1960 e 1964, la metà circa di bambini colpiti da morbillo aveva questa età e meno del 10% aveva più di 10 anni. In era post-vaccinica (1985) il 60% dei pazienti colpiti aveva più di 10 anni, di cui la metà erano adolescenti o giovani adulti. Fanno eccezione i bambini delle zone di vaccinazione sub-ottimale in cui si osserva un aumento del numero dei soggetti colpiti con età fra 0 e 4 anni.

Nel 1977 fu iniziata una campagna vaccinale ad opera della Childhood Immunization Initiative, seguita nell'anno successivo dal Measles Elimination Program; da allora l'incidenza del morbillo è diminuita fortemente, persistendo in ragione di 5 casi / 100.000 / anno.

In Inghilterra si è dimostrato che il 71.9% dei bambini si infetta di morbillo sui banchi di scuola (1985), il 10% dentro le pareti domestiche, il 5% in ambiente sanitario, il 3.3 nei centri di cura di tipo D.H., l'1,4% in chiesa e l'8.4% durante attività sportive, come ad es. i campi estivi ecc. Nei paesi

del sotto-sviluppo l'età con massima incidenza di morbillo è inferiore a 2 anni.

La parotite epidemica è una malattia che mostra una diffusibilità leggermente inferiore a quella della rosolia e del morbillo, ma colpisce preferibilmente il bambino; si calcola che in epoca pre-vaccinica sia stata causa in USA di 2.000 ricoveri per meningite, 2.800 per casi di encefalite, con conseguenti 95 casi di sordità e 40 morti. Prima dell'era vaccinica la metà dei bambini aveva superato l'infezione prima di andare a scuola; anche la parotite ha un andamento ciclico con cicli epidemici ogni 3-4 anni.

Analogamente alla rosolia, si presenta frequentemente in modo inapparente; in uno studio effettuato su studenti di medicina si è dimostrata la presenza di anticorpi circolanti nell'88% dei soggetti esaminati. L'introduzione in USA del vaccino attenuato ha ridotto del 95% il numero dei casi segnalati ogni anno.

La parotite epidemica è temuta per la frequente localizzazione in sede testicolare, nei pazienti in età post-puberale, anche se l'orchite è stata osservata in bambini di 3 anni. La frequenza dell'orchite nel soggetto post-pubere è ritenuta pari al 30-38% dei casi, con preferenza per i soggetti con età fra 15 e 29 anni; essa può dare sterilità permanente, quando ambedue i testicoli vengono colpiti, ciò che non è molto frequente.

Una complicanza da ritenere importante è la sordità, che si associa alla malattia acuta; spesso la sordità è limitata ai toni ad elevata frequenza e ad un solo lato; frequentemente ha la caratteristica di regredire senza reliquati, entro una settimana, ma 1/3 delle sordità permanenti unilaterali ad insorgenza giovanile vengono messe in relazione alla parotite. Non è facile determinare la frequenza di questa complicazione; in una ricerca effettuata sui militari di leva finlandesi si è vista comparire acutamente, in circa il 4% dei soggetti.

Infine c'è la segnalazione che la parotite epidemica in gravidanza si associa con aumento degli aborti spontanei.

Nel 1972 in USA è stato introdotto un vaccino polivalente anti-morbillo, anti-parotite e anti-rosolia (MPR). Da allora molti stati americani, richiedono il certificato di vaccinazione per l'iscrizione a scuola; con questo metodo, senza che lo stato abbia emesso regolamenti legislativi specifici, si è ottenuta una vaccinazione polivalente estesa al 98% della popolazione infantile. La frequenza del morbillo e della parotite sono caduti a incidenze trascurabili e nelle piccole epidemie di morbillo che sono capitate in questi anni la malattia viene riferita come malattia nuova, mai vista; inoltre il tentativo di eradicare per mezzo della vaccinazione universale la rosolia congenita è risultata nella sua virtuale scomparsa: negli anni 1987, 1988, 1989 sono stati segnalati meno di 4 casi per anno.

Uno svantaggio della vaccinazione universale è rappresentato dal fatto che, circa il 7-11% delle donne in gravidanza sono sieronegative per la rosolia e quindi a rischio di contrarla, se vengono in contatto con malati di roso-

lia. In Inghilterra ed in Australia dove si è continuato a vaccinare in modo selettivo per la rosolia, si è osservato che, sostituendo la vaccinazione selettiva con MPR, aumenta il numero delle donne sieronegative; l'immunizzazione selettiva per la rosolia consente di ottenere in teoria una protezione del 96% contro la rosolia ed una caduta dell'incidenza dei casi di rosolia congenita.

I paesi scandinavi introducevano per primi in Europa un programma di vaccinazione generale con MPR, Svezia e Norvegia nel 1982, la Danimarca nel 1983; in gran parte legato alla migliore pubblicità fatta al vaccino polivalente in questi 3 paesi, si otteneva una diffusione maggiore di quanto era stato ottenuto per il solo vaccino anti-morbillo ed i risultati raggiunti convincevano l'Olanda (anno 1987), l'Inghilterra (anno 1988) e l'Australia (anno 1989) a seguire questa esperienza, mantenendo tuttavia per la rosolia la vaccinazione di tipo selettivo.

Dalle esperienze finora fatte, si è potuto accertare che i tre componenti del vaccino polivalente sono altamente immunogeni. La percentuale di sierconversione e la sua persistenza varia con il ceppo virale componente il vaccino; con il titolo virale, con lo stato di epidemia; con i ceppi vaccinici attualmente impiegati, viene riportato dai vari AA. una percentuale di sierconversione del 96-100% per il morbillo, del 90-100% per la parotite e del 99-100% per la rosolia.

Le esperienze di Tidjani e coll. ottenute in paesi ad alta epidemia (Lomé - Togo) ci forniscono delle importanti indicazioni; vaccinando contro il morbillo bambini con una età di 4-5 mesi, con 3 differenti ceppi vaccinici: Edmonston-Zagreb (EZ), AIK-C e Schwarz osservò percentuali diverse di sierconversione, rispettivamente 94% con ceppo EZ, 96% con ceppo AIK-C, e solo il 50% con ceppo Schwarz. Precedentemente, Whittle e coll. aveva ottenuto un solo non responder fra 113 bambini vaccinati con ceppo EZ ad elevata concentrazione all'età di 4 mesi, ad un controllo sierologico effettuato dopo 5 mesi dalla vaccinazione ed un raddoppio del titolo degli anticorpi all'età di 18 mesi, forse per contatti con bambini ammalati di morbillo naturale. Questo comportamento è tipico delle zone iperendemiche dove la possibilità di contatti con il virus selvaggio circolante è molto elevata.

In Svizzera è stato fatto uno studio comparativo con vaccini a dose media, che contenevano rispettivamente ceppo EZ e ceppo Schwarz. I bambini avevano un'età media di 5.9 mesi (intervallo 4.8 - 7.5) ed il sangue per la titolazione anticorpale veniva raccolto al momento della vaccinazione, dopo 40 giorni e all'età di 14-17 mesi, età in cui viene effettuata routinariamente la vaccinazione con MPR. I metodi di titolazione adottati erano il test di inibizione dell'emoagglutinazione (HAI) e il test di neutralizzazione su piastra (PN). 44 su 103 bambini presentavano anticorpi trasmessi dalla madre al momento della vaccinazione; dopo 40 giorni coloro che erano inizialmente sieronegativi avevano rispettivamente queste percentuali di sierconversione: 92% al HAI e 91% al PN, i vaccinati con ceppo EZ e 100% al HAI e al PN i vaccinati

con ceppo Schwarz; all'età di 14-17 mesi tutti i bambini presentavano anticorpi riconoscibili al PN e al HAI l'86% e rispettivamente l'80% i bambini vaccinati con EZ o con Schwarz. I bambini, risultati sieropositivi al momento della vaccinazione dopo 40 giorni presentavano siero-positività nella percentuale del 97% al HAI e del 100% al PN, i vaccinati con ceppo EZ e del 100% al HAI e al PN, quelli vaccinati con ceppo Schwarz: all'età di 14-17 mesi veniva evidenziata la minore efficacia del ceppo Schwarz; infatti erano ancora siero-positivi al HAI il 63% ed il 70% al PN, i bambini vaccinati con ceppo EZ e nei bambini vaccinati con ceppo Schwarz, il test HAI non evidenziava nessuno siero positivo e il test PN solo nel 42%.

La situazione epidemiologica della Svizzera e dei paesi sviluppati in generale, è molto diversa rispetto all'Africa; all'età di 15-18 mesi, quando viene consigliato il vaccino MPR, l'infezione naturale da morbillo è rara (2 su 220 e nessuno su 150 bambini studiati negli anni 1985 e 1986); la efficacia a lunga scadenza del ceppo EZ, potrebbe non avere influenza sull'infezione naturale ed anticipare la data della vaccinazione anti-morbillosa può non avere senso. L'impiego ad una sola dose del ceppo EZ, la cui efficacia anche se più prolungata, vanifica a lungo termine, potrebbe non consentire di raggiungere gli obiettivi proposti con la vaccinazione trivalente a 2 dosi, che sono quelli di evitare la malattia, ma soprattutto di evitarla nei primi anni di vita.

Nei paesi sottosviluppati l'epoca di vaccinazione contro il morbillo diventa determinante; in questi paesi il morbillo avviene nel lattante ed è frequentemente una malattia mortale; inizialmente il programma di vaccinazione antimorbillosa proposto dalla WHO raccomandava di effettuare la vaccinazione a 9 mesi; dopo gli studi che abbiamo citato, in considerazione che in Africa il 30% dei lattanti prende il morbillo all'età di 9 mesi e molti vaccini producono immunizzazione dall'età di 4-6 mesi, la data attualmente raccomandata dalla WHO, nei paesi ad elevata endemia di morbillo nel 1° anno di vita, è 6 mesi.

Il problema collegato all'epoca di vaccinazione è strettamente collegato alla durata dell'effetto protettivo della vaccinazione. È dimostrato che una immunizzazione ottenuta per vaccinazione singola, effettuata nei primi anni di vita, vanifichi nel tempo fino a scomparire. In USA dove prima del 1988 la vaccinazione era rivolta solo ai bambini con età inferiore a 6 anni, 10-15 anni dopo l'inizio della vaccinazione le epidemie di morbillo interessavano gli adolescenti. I casi di morbillo diminuivano fino al 1983, anno in cui è stato registrato il minor numero di casi; da allora in poi si sono osservati costanti aumenti annuali e nel 1986 i casi registrati sono stati 4 volte maggiori di quelli segnalati nel 1983. Il dato più rilevante durante l'anno 1986 è l'osservazione che, non solo erano prevalentemente colpiti gli adolescenti, che lo erano anche i bambini di età prescolare non vaccinati, ma che il 42.2% dei casi registrati capitavano in individui ritenuti adeguatamente vaccinati.

Un tale problema è particolarmente importante per quanto riguarda la

vaccinazione anti-rosolia. In Inghilterra, dove la filosofia vaccinale adottata può aver favorito un rinforzo immunitario per contatto con il virus naturale, gli anticorpi anti-rosolia sono stati ritrovati 18 anni dopo l'introduzione del vaccino, pur persistendo i problemi sanitari precedentemente segnalati. In USA dove si è perseguita la politica della vaccinazione universale nei primi anni di vita, al fine di ottenere l'eradicazione della malattia, si sono continuati ad osservare casi di sindrome roseolica congenita fino agli anni '80, da questo anno in poi introducendo una vaccinazione selettiva per le donne suscettibili, si è osservato un costante cadere delle registrazioni di rosolia congenita, fino a quelle attuali da ritenere insignificanti (4-5 casi per anno nel 1986, 1987, 1988), ciò che, fa pensare alla mancata vanificazione dell'effetto protettivo ottenuto dal vaccino. Questa osservazione non deve essere ritenuta una diretta dimostrazione del positivo risultato del modo nuovo di vaccinare, in quanto la vaccinazione diffusa a tutta la popolazione determina una grave limitazione alla circolazione del virus naturale.

È stato osservato che, analogamente a quanto osservato nell'impiego di vaccini monovalenti, l'utilizzazione del vaccino attenuato MPR può indurre nei paesi sviluppati uno spostamento della data di insorgenza del morbillo e della rosolia verso l'età dell'adolescenza e dei giovani adulti, come bene hanno indicato Anderson e May in un loro lavoro epidemiologico; un effetto analogo intravede Donaghy con una sola dose di vaccino MPR nei riguardi della parotite, e cioè che si possa diminuire il numero dei casi di malattia e di complicazioni da parotite, ma spostare verso età maggiori il tempo di insorgenza della malattia, nei soggetti suscettibili. È sembrato pertanto logica l'introduzione di una seconda dose booster di vaccino MPR, allo scopo di diminuire i casi di vanificazione dell'immunità.

In Svezia fino dal momento dell'introduzione del vaccino trivalente (1982) ed in USA a partire dal 1988, veniva raccomandata una dose booster all'età di 12 anni, età in cui in Inghilterra viene consigliata la vaccinazione antirosolia; in Finlandia una seconda introduzione di vaccino trivalente è raccomandata al momento dell'ingresso a scuola (6 anni), in considerazione del fatto che piccole epidemie di morbillo sono state segnalate, 5 anni dopo la prima vaccinazione trivalente.

La scelta di un programma a 2 dosi di vaccinazione MPR dovrebbe evitare che un numero troppo importante di persone adulte rimangano suscettibili al morbillo, rosolia e parotite; questo obiettivo può essere raggiunto se almeno il 90% della popolazione viene sottoposta a terapia vaccinale; è essenziale che il vaccino fornisca protezione molto a lungo e possibilmente per tutta la vita. L'esperienze attuali sono troppo recenti per confermare se questi risultati possano essere raggiunti; il primo obiettivo pertanto rimane quello di vaccinare più estesamente possibile, con un vaccino attivo, che procuri sierconversione alle persone suscettibili. In Svezia impiegando un vaccino trivalente, contenente per il morbillo il ceppo Edmonston, per la parotite il ceppo

Jeril-Lynn, per la rosolia il ceppo RA 27/3 sono stati ottenute le siero conversioni riportate in tabella.

TAB. N. 1 - Siero-conversioni per morbillo, parotite e varicella; i dati 1982 si riferiscono a lattanti, quelli 1983, 1985 si riferiscono a bambini di 12 anni.

<i>Test usato</i>	<i>n. (%) delle sierconversioni</i>		
	<i>1982</i>	<i>1983</i>	<i>1985</i>
Morbillo:			
Emolisi in gel	121/126(96)	23/28(82)	56/64(88)
Neutraliz.	—	26/28(92)	64/64(100)
Parotite:			
Emolisi in gel	129/140(92)	53/66(80)	53/65(80)
Rosolia:			
Emolisi in gel	129/130(99)	110/110(100)	201/201(100)

N.B. — tutti i bambini erano siero-negativi prima della vaccinazione

TAB. N. 2 - Percentuale di siero-conversione per morbillo, parotite, varicella dopo vaccinazione, ion tutti i bambini suscettibili o no

	<i>n. (%) dei bambini con anticorpi</i>		
	<i>1982</i>	<i>1983</i>	<i>1985</i>
Morbillo	121/126(96)	245/247(99)	496/496(100)
Parotite	129/140/(92)	234/247(95)	484/496(98)
Rosolia	128/129(99)	247/247(100)	496/496(100)

da: Bottinger e coll. BMJ 1987

Tutti i vaccini vivi attenuati possono dare reazione, sia somministrati come vaccini monovalenti che bi o trivalenti. I virus naturali del morbillo e della parotite sono francamente neurotropi e meningotropi ed i virus attenuati da loro derivati vengono incriminati di produrre complicazioni neurologiche. È tuttavia utile ricordare che gli effetti sul sistema nervoso dei virus inattivati sono di gran lunga meno numerosi e meno gravi. L'encefalite da vaccino MRP ha una frequenza di 1 per milione di dosi somministrate, contro 1 caso di encefalite ogni 1.000-5.000 malati di morbillo; ad una tale frequenza rimane difficile, senza l'isolamento del virus, sostenere la sua colpevolezza. La devastante panencefalite sub-acuta sclerosante è molto meno frequente dopo vaccinazione che dopo la malattia; le segnalazioni di sequele persistenti oltre

1 anno dopo la vaccinazione sono rarissime; in tutta la campagna vaccinale svedese con 588.300 bambini trattati viene riportato un caso di poliradicolo-neurite capitato in una bambina di 12 anni, che necessitava di terapia intensiva per 2 settimane e a distanza di 2 anni continuava ad avere difficoltà alla deambulazione.

Il vaccino anti-parotite attenuato può indurre, entro 2-4 settimane dalla inoculazione, meningite con una frequenza calcolata 1 a 70.000-100.000 e 1 a 1 milione di dosi somministrate; secondo l'esperienza Canadese il ceppo Urabi, accanto al vantaggio di fornire una più elevata sierconversione, sarebbe più frequentemente in causa, rispetto a quanto osservato per il ceppo Jeryl-Lynn. Il virus naturale della parotite causa una meningite asettica con una frequenza superiore al 10% ed 1-2 casi di encefalite ogni 1.000 casi di malattia.

Dopo 7-14 giorni da una vaccinazione anti-morbillo o MPR possono insorgere convulsioni febbrili; non si conosce la vera incidenza, presumibilmente si trova fra 1/1.000 e 1/9.000 dosi; la frequenza è maggiore nei bambini con precedenti episodi convulsivi, convulsioni febbrili, o storia familiare di epilessia. Non sono state riferite sequele alle crisi convulsive indotte dalla vaccinazione; la frequenza di crisi convulsive febbrili in corso di morbillo è di 1/200 casi. Il rischio che corre un bambino con precedenti neurologici, legati alla malattia da virus selvaggio, superano in modo notevole quelli legati alla vaccinazione con virus attenuato del morbillo o all'MPR. Il consiglio da dare ai genitori in occasione della vaccinazione deve riguardare solo lo stretto controllo della possibile reazione febbrile post-vaccinica.

Dopo vaccinazione con MPR sono stati descritti casi di porpora trombocitopenica più o meno sensibili alla terapia cortisonica o alle gammaglobuline per vena, con decorso favorevole entro alcune settimane.

La vaccinazione anti-rosolia può casualmente provocare artralgie ed artriti transitorie, soprattutto nei bambini più grandi e negli adulti; il ceppo RA 27/3 accanto a possedere maggiore capacità immunogena, sembra più frequentemente in causa rispetto al ceppo Cendehill.

Per quanto riguarda la incidenza dei disturbi minori da MPR, questa può essere sopravvalutata. Quando sono stati messi a confronto 581 paia di gemelli trattati metà con MPR e metà con placebo e dopo 3 settimane trattati in modo inverso, si è potuto accertare la vera frequenza. La temperatura superiore a 38,5°C dopo 7-12 giorni è più frequente nel gruppo dei vaccinati, ma rash e congiuntivite lo sono meno. Vomito, nausea e segni respiratori sono più comuni nel gruppo controllo.

Controindicazioni

I produttori di MPR che utilizzano l'embrione di pollo per la coltura del virus attenuato del morbillo e della parotite indicano come controindicazione alla vaccinazione con MPR l'ipersensibilità alle proteine del pollo. Oc-

casionalmente tale ipersensibilizzazione ha prodotto gravi reazioni alla introduzione di MPR. L'Accademia Americana di Pediatria - Comitato per le Malattie Infettive (Il Comitato del Libro Rosso) raccomanda di saggiare la reazione cutanea con prick test con diluizioni di vaccino 1/10, eventualmente 1/100, tenendo come controllo positivo l'istamina 1/10 e l'albume d'uovo 1/10, oltre alla fisiologica. Per risultati dubbi, sono utili ulteriori indagini per via intradermica. Adottando questo sistema molti bambini ritenuti sensibili alle proteine dell'uovo possono essere vaccinati senza pericolo (Lavi e coll., Kemp e coll.); se le reazioni alle proteine dell'uovo sono gravi, ma prevedibili con i test cutanei, è sempre possibile vaccinare i bambini utilizzando una serie di iniezioni a concentrazioni crescenti. Si sottolinea la necessità che un bambino con storia di ipersensibilità all'uovo, se deve essere sottoposto a vaccinazione con MPR, questa deve essere eseguita in ambiente adatto.

Non dovrebbero essere sottoposti a vaccinazione bambini immunodeficienti, quelli trattati con immunosoppressori o con steroidi equivalenti a 2 mg/Kg/die o più di prednisolone.

Attualmente viene consigliata la vaccinazione con MPR ai bambini infettati con HIV, compresi quelli con malattia sintomatica, per l'elevato rischio di morte, se vengono in contatto con il virus selvaggio del morbillo.

Abbiamo velocemente scorso i numerosi problemi inerenti la vaccinazione con MPR, con i molti aspetti positivi ed i pochi negativi. La letteratura degli ultimi tempi riporta con sempre maggiore frequenza le complicanze più gravi, legate ai vaccini attenuati derivati da virus neurotropi; credo di condividere quanto Campbell afferma: «after over one million doses of mumps, measles and rubella vaccine it would be surprising if the occasional reaction did not occur, but it would be a pity if current initiatives to improve the protection of British children from measles, mumps and rubella were to be affected adversely by the publication of such a speculative case report».

Sembra piuttosto molto più produttivo, seguire l'evoluzione dei problemi che, volta volta si pongono; problemi nuovi ed inaspettati, come ho cercato di descrivere. Il tentativo di eradicazione delle tre malattie: morbillo, parotite e rosolia ha conosciuto principalmente successi, ma anche inaspettate evenienze, che ne hanno complicato il percorso. Se veramente vorremmo arrivare al successo, un programma di vaccinazione nazionale, che interferisce con la naturale circolazione di un virus, deve essere continuamente riesaminato e corretto per prevenirne le mancanze ed i difetti non previsti.

BIBLIOGRAFIA

1. R.M. Anderson, R.M. May: Immunisation and herd immunity. *Lancet* 1990; i:641-645.
2. R. Berger, M. Giust, R. Glyck, M. Grassi, A. Wegmann: Measles vaccination in early infancy. *Lancet*; i:540.

3. M. Böttiger, B. Chistenson, V., Romanus, J. Taranger, A. Strandell: Swedish experience of two dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps, and rubella. *BMJ* 1987;295; 1264-1267.
4. A.G.M. Campbell: Mumps, measles, and rubella vaccination and encephalitis. *BMJ* 1989;299; 916.
5. S. Crowley, S.T. Al-Jawad, I.Z. Kovar - Mumps, measles, and rubella vaccination and encephalitis. *BMJ* 1989; 299:660-1.
6. M. Donaghy; Epidemiology of mumps in Scotland. *Comm. Dis. Scotland Unit Weekly Rep* - 1984 42: xii-xvii.
7. Editoriale: Mumps Meningitis and MMR vaccination. *Lancet* 1989; ii:1015-1016.
8. M.A. Greenberg, D.L. Birx: Safe administration of mumps-measles-rubella vaccine in egg-allergic children. *J. Pediat.* 1988; 113:504-606.
9. R. Hall, H. Richards: Hearing loss due to mump. *Arch. Dis. Child* 1987; 62:189-91.
10. D. Isaacs, M. Menser: Measles, mumps, rubella, and varicella. *Lancet* 1990; i:1384-1387.
11. M. Koskiniemi, A. Vaheiri: Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children. *Lancet* 1989; i:31-34.
12. S. Lavi, B. Zimmerman, G. Koren, R. Gold: Administration of measles, mumps, and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *JAMA* 1990; 263:269-271.
13. I.C. Mac Donald, D.L. More, P. Quennec. *Ped. Infec. Dis. J.* 1989; 11:751-755.
14. C.L. Miller: Convulsions after measles vaccination. *Lancet* 1983; ii 215.
15. D.R. Nalin: Mumps vaccine complications: which strain? *Lancet* 1989; ii:1396.
16. C.V. Reddy: Parents' belief about vaccination. *BMJ* 1989;739.
17. T.R. Schum, D.B. Nelson, M.A. Duna, G.V. Sedmak: Increasing rubella seronegativity despite a compulsory school law. *AJPH* 1990; 80:66-69.
18. O. Tidjani, B. Grunitsky, N. Guerin: Serological effect of Edmonston-Zagreb, Schwarz, and AIK-C measles vaccine strain given at ages 4-5 or 8-10 months. *Lancet* 1989; ii:1357-60.
19. H. Whittle, P. Hanlon, K. O'Neill: Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in the Gambia: antibody response and side-effects. *Lancet* 1988; ii:811-14.

COMUNICAZIONI

Valutazione clinica e risposta immunologica di un nuovo vaccino antimorbilloso.

Moretti P., Branciaroli A., Di Filippo A., Di Battista S., Di Pietro M., Di Battista C.,

Ospedale Civile Giulianova- Teramo.

Nella nostra ULSS già da 5 anni, è in atto una strategia vaccinale contro il morbillo con vaccino vivo attenuato liofilizzato, ceppo Schwarz. La resistenza alla vaccinazione, tra i soggetti suscettibili di malattia, è stata del 30% ed i motivi che l'hanno determinata sono risultati: 1) retaggio culturale, anche da parte dei medici di famiglia 2) carenze informative 3) eccessiva valutazione degli effetti collaterali del vaccino e, tra questi la febbre, che il 30-35% dei vaccinati presenta intorno alla 10° giornata.

Prendendo spunto da quest'ultimo aspetto, abbiamo saggiato l'efficacia e la tollerabilità del vaccino preparato con ceppo Edmonston Zagreb di 4° generazione, coltivato su cellula umane diploidi, prive di proteine eterologhe e di antibiotici.

Sono stati vaccinati 165 bambini (di età compresa tra 10-mesi-8 anni di cui 8 di età inferiore ai 15 mesi. Tre bambini hanno presentato una reazione febbrile di poche ore in 12-14° giornata mentre in altri 3 casi si sono evidenziati fugaci rash cutanei.

In 54 vaccinati (età 10 mesi-3 anni) è stata valutata la sieroconversione mediante prelievo effettuato dopo 40-120 giorni dalla vaccinazione. La titolazione anticorpale antimorbillosa è stata determinata con test di neutralizzazione. Tutti i vaccinati hanno presentato sieroconversione con un titolo medio di 916mUI/ml (sieroconversione >95%)
Si documenta quindi la sieroconversione presente nel 100% dei vaccinati, l'ottima tollerabilità locale e generale ed in particolare la sicura efficacia nei più piccoli, di età inferiore a 15 mesi.

INCIDENZA DELLA MALATTIA REUMATICA (M.R.) E RAPPORTO CON INFEZIONI FARINGEE DA STREPTOCOCCO BETA-EMOLITICO DI GRUPPO A: NOSTRA CASISTICA NEL TRIENNIO '88-'90.

Caramia G., Gagliardini R., D'Angelo G., Franceschini F.,*Frontini P.

*Laboratorio Analisi Ospedale "G. Salesi"

Divisione Pediatría-Neonitologia Ospedale "G. Salesi"-Ancona

L'incidenza della M.R., negli anni successivi alla seconda guerra mondiale, è andata incontro in tutto il mondo ad una progressiva diminuzione. Ad esempio nella casistica di Baltimora si è passati da 258 ricoveri, tra il '52 e il '61, a 25 casi/100 mila abitanti nel periodo '60-'64, fino a 0,5 casi/100 mila abitanti. Un andamento simile si è osservato anche in Europa dove la minima incidenza è quella osservata in Scandinavia nel decennio '71-'80, pari a 0,2 casi/100 mila abitanti. I fattori che potrebbero aver contribuito a questo declino sono rappresentati dal miglioramento dello standard di vita, dalla riduzione dell'affollamento e dalla efficacia della terapia antibiotica per le faringiti streptococciche. In realtà nessuno di questi parametri si è profondamente modificato negli ultimi 20 anni; rimangono quindi in parte oscure le ragioni di questo fenomeno. Sorprendentemente però nel periodo '84-'86 in quattro località degli USA (Salt Lake City, Columbus, Pittsburgh, Akron) si è verificata una ripresa della M.R. con un aumento della incidenza da 3 a 8 volte rispetto ai 10 anni precedenti. Una segnalazione analoga viene riferita anche in Italia (Prov. di Milano) nel biennio '86-'87. I casi osservati appartenevano per la maggior parte a classi sociali medie, con facile accesso alle cure mediche: ciò è in contraddizione con le conoscenze epidemiologiche sull'infezione streptococcica, generalmente diffusa nelle classi sociali più basse e favorita dalle condizioni di sovraffollamento. E' inoltre interessante notare che in una elevata percentuale di pazienti l'anamnesi era negativa per pregresse faringiti precedenti l'esordio e che la M.R. si è sviluppata nonostante un trattamento antibiotico apparentemente adeguato. Per tali motivi ci è sembrato interessante valutare retrospettivamente le positività dei tamponi faringei praticati per la ricerca dello strept. beta emolitico di gruppo A nell'ultimo triennio ed eventualmente correlarle con i nuovi casi da noi diagnosticati di M.R.

Nella tabella 1 vengono riportati il numero totale dei tamponi eseguiti (esterni ed interni) e la positività dei tamponi per i diversi gruppi di streptococchi (A,B,C,G,F). Dall'insieme dei dati riportati in tabella si vede che, pur rilevando una lieve maggior incidenza di malattia nel 1989 questa non è correlata con un corrispettivo percentuale aumento di positività dei tamponi per lo strept. beta-emol. di gruppo A. La casistica di patologia reumatica da noi osservata è talmente limitata che non ci permette di trarre delle conclusioni, anche se la relativa maggior frequenza di patologia reumatica, oggi segnalata, potrebbe essere, a nostro avviso, imputabile:

1) all'uso meno indiscriminato di antibiotici al primo insorgere di un episodio febbrile,

che un tempo servivano in qualche modo a sterilizzare i possibili foci streptococcici.

2) ad un trattamento antibiotico parziale (inferiore ai dieci giorni) della faringite streptococcica che non sterilizza il focus infettivo, focus che può aver sede anche in parenchimi extratonsillari, che sfugge spesso alle comuni indagini microbiologiche.

Da quanto sopra esposto ci sembra di poter affermare che, pur essendo la malattia reumatica secondaria ad infezione streptococcica, numerosi sono i soggetti con tampone positivo che non presentano tale quadro morboso. La necessità pertanto d'instaurare un trattamento con un farmaco specifico s'impone solo quando concomitano altri fattori quali variazioni in aumento del titolo antistreptococcico, infezioni respiratorie alte ricorrenti, condizioni generali scadute, alterazione degli indici di flogosi ecc...

Tra i farmaci specifici va ricordata la penicillina G benzatina ed i macrolidi per os, che vanno però somministrati per almeno dieci giorni.

Bibliografia essenziale:

1) Hsiesier D.M. et al. "Resurgence of acute rheumatic fever"

AJDC 141:730, 1987

2) Rogari P. et al. "Ripresa della malattia reumatica nella provincia di Milano (area di Melegnano)" Riv. Inf. Ped. 1989, 3, 183-188

<u>N. TAMPONI</u>	<u>ESTERNI</u>	<u>INTERNI</u>	<u>GRUPPO STREPT.</u>	<u>NUOVE DIAGNOSI M.R.</u>	<u>TOT. RICOV.</u>
Anno 1988					
1521	900	621			1441
134 (8,8%)	100(11,1%)	34(5,5%)	A	2	
2	1	1	B		
8	3	5	C		
8	3	5	G		
1	1	0	F		
Anno 1989					
1731	1063	668			1605
196(11,3%)	138(13%)	58(8,7%)	A	6	
1	0	1	B		
6	4	2	C		
3	1	2	G		
0	0	0	F		
Anno 1990					
1397	844	553			1542
95(6,8%)	60(7,1%)	35(6,3%)	A	3	
2	1	0	B		
3	2	1	C		
7	5	2	G		
1	1	0	F		

Dalla lettura della tabella si evincono alcune considerazioni di massima:

- il numero dei tamponi faringei praticati è pressochè sovrapponibile nei tre anni presi in esame
- la percentuale di positività di strept. beta emolitico di gruppo A nei tamponi praticati nei nostri pazienti è risultata rispettivamente del 5,5% nell'88, dell'8,7% nell'89, del 6,3% nel '90
- per quanto riguarda le nuove diagnosi di M.R., ne sono state poste:

2 su 34 bambini con tampone positivo per strept. beta emol. gruppo A nell'88(5,8%)
6 su 58 " " " " " " " " " " nell'89(10,3%)
3 su 35 " " " " " " " " " " nel '90(8,5%)
- dalla nostra casistica si rileva una maggiore incidenza di M.R. nell'anno '89.

DIAGNOSI PRECOCE DI FARINGOTONSILLITE STREPTOCOCCICA:VALIDITA' DEL PUNTEGGIO CLINICO E TEST RAPIDO.

Caramia G., Ruffini E., Nobilini A., Vignini M., Jorini M.

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

La Faringotonsillite (FT) febbrile è l'affezione più frequente nell'uomo e nei mesi invernali colpisce il 5-10% della popolazione ed in particolare l'età infantile.L'eziologia della FT è virale nella maggior parte dei casi mentre lo Streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEA) ricorre nel 7-30% dei casi.L'attualità della FT da SBEA è dovuta alla riaccensione della malattia reumatica,patologia considerata debellata ma che negli ultimi 10 anni ha avuto un netto incremento dell'incidenza sia negli USA che in Italia.Data la difficoltà a differenziare clinicamente FT da SBEA e da virus l'esame colturale rimane il presidio diagnostico principale,ma per i suoi tempi di attesa e la sua non utilità ai fini di una terapia precoce e mirata oggi sono stati introdotti i tests rapidi (TR) basati sul riconoscimento diretto degli antigeni dello SBEA.Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di confrontare l'affidabilità diagnostica del metodo clinico di Breese (modificato) verso un TR (TestPack Strep A - Abbott) nella diagnosi precoce di FT da SBEA.

MATERIALI E METODI:nel periodo Gennaio-Aprile '91 sono venuti alla nostra osservazione 242 bambini,sia ricoverati che in ambulatorio,affetti da FT febbrile e ad ognuno di questi bambini è stato eseguito il punteggio diagnostico di Breese.Tale punteggio prende in considerazione dati anamnestici (stagione,età),laboratoristici (leucitosi) e clinici (febbre,faringodinia,tosse,cefalea,alterazioni del faringe e adenite latero-cervicale). Questi dati venivano valutati con un punteggio,da 1 a 6, e se la somma superava 30,confermando il sospetto di eziologia da SBEA,veniva eseguito il tamponc faringeo con il TR. Il TR da noi utilizzato è stato il TestPack Strep A metodo immunoenzimatico (EIA) che presenta una sensibilità del 93-96%,un valore predittivo positivo del 78-96% ed un tempo di esecuzione di 7-10 minuti.

RISULTATI:i 242 bambini esaminati erano equamente distribuiti tra i due sessi e l'età media era di 4,4 anni (range 2,5-7,1).Sul totale dei bambini osservati 56 pari al 23% presentavano un punteggio superiore a 30 con il metodo clinico di Breese.In 21 di questi soggetti pari al 37,5% (percentuale simile a quella riportata da Biasini C.G. - 1988) veniva confermata la diagnosi di FT da SBEA al tamponc faringeo utilizzando il TR.

CONCLUSIONI: i dati che emergono dal nostro studio sono compatibili con quelli riportati in Letteratura circa l'incidenza delle FT da SBEA (l'incidenza da noi osservata è stata dell'8,7%) e il risultato del confronto tra metodo clinico e TR.In definitiva l'uso del TR non solo migliora di moltissimo la diagnosi di FT da SBEA rispetto ai metodi clinici ma permette anche una terapia più razionale e mirata riducendo sia l'uso improprio degli antibiotici che le possibili complicanze quali ad esempio la malattia reumatica.

LINFOADENOPATIE DA MYCOBATTERI ATIPICI

Caramia G., D'Angelo G., Franceschini F., Jorini M., Ruffini E.,
Gagliardini R.

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

Il riscontro di linfadenomegalia localizzata o, più raramente, generalizzata è frequente in età pediatrica e pone spesso difficoltà di interpretazione eziologica. Molteplici sono infatti le cause capaci di determinare, in questa età, una compromissione linfonodale: la diagnosi differenziale deve prendere in considerazione noxae patogene infettive, autoimmuni, neoplastiche, metaboliche, tossico-medicamentose. Tra le cause infettive è importante non sottovalutare l'eziologia da mycobatteri atipici (M.A.) i quali rispetto agli agenti tubercolari classici, comportano quadri clinici più "freddi" e protratti con possibile interessamento, oltre che dei linfonodi cervicali, anche di altre stazioni linfoghiandolari quali la pre-tragica e la retro-mastoidea. Per la diagnosi è fondamentale sottoporre il paziente al test alla "doppia Mantoux" che prevede, oltre la classica intradermoreazione che utilizza la proteina tubercolare purificata (PPD-5UI) anche una intradermoreazione con gli antigeni dei M.A. più diffusi (*avium intracellulare*, *scrofulaceum*, *kansasii*, *fortituitum*).

Nell'ultimo anno abbiamo diagnosticato, nell'ambito delle linfadenopatie giunte alla nostra osservazione, 3 casi dovuti ai M.A.: la diagnosi è stata posta con l'intradermoreazione e confermata successivamente dall'esame istologico dopo l'exeresi delle ghiandole interessate. Nella tabella sono riportati i dati salienti di questi tre casi.

paziente sesso età	data 1° osservazione	stazione interessata	eziolo- gia	trattamento
F.L., M, a7	AGO 90	l.c. d x	avium	rifampicina
M.V., F, a3	SETT 90	s.mand.dx	avium	rifampicina
T.M., M, a3	OTT 90	l.c. dx	avium	rifampicina

La febbre esantematica del Mediterraneo: casistica nella provincia di Teramo.

Di Battista S., Moretti P., Di Filippo A., Branciaroli A., Calafiore P., Di Battista C.

Ospedale Civile di Giulianova

La febbre bottonosa, endemica nel bacino del Mediterraneo, è provocata dalla *Rickettsia conorii*, coccobacillo di 0.3-0.5 micron di diametro, Gram-. Lazzecca del cane ne costituisce il veicolo ma anche il serbatoio. Presenta un'incidenza molto variabile nel tempo e nelle diverse aree geografiche.

Nel reparto di Pediatria della ULSS di Giulianova abbiamo osservato nel biennio 1989-90, 12 casi in cui la diagnosi è stata posta con criteri sierologici e 4 casi fortemente suggestivi per febbre bottonosa in cui l'indagine sierologica non è stata indicativa. Nella quasi totalità dei casi (15/16) si è osservato un quadro sintomatologico tipico della malattia, caratterizzato da 1) febbre elevata continuo-remittente della durata variabile di 7-10 giorni, 2) esantema maculo-papuloso ad impronta emorragica, 3) Tache noires, individuata in 9 pazienti su 16 4) epatosplenomegalia, adenopatia (interessate le linfoghiandole vicine alla sede di inoculo), congiuntivite; questi ultimi segni e sintomi sono risultati presenti con minor frequenza rispetto ai precedenti).

Il caso atipico si è manifestato senza febbre, con compromissione delle condizioni generali, epatosplenomegalia modesta e diarrea e mediante test sierologici è stato possibile porre la diagnosi. Quest'ultima si avvale prevalentemente della ricerca degli anticorpi specifici IgM ed IgG per la *Rickettsia conorii* con tecnica di immunofluorescenza indiretta, mentre spesso causa di falsi positivi o negativi è risultata la reazione di Weil Felix. Tutti i casi sono stati trattati con beneficio con minociclina cloridrata e non si sono osservate sequele cliniche. Si conclude segnalando la presenza non sporadica di tale patologia in determinate aree geografiche e la possibilità di individuare mediante tests sierologici forme atipiche con sintomatologia aspecifica.

EFFICACIA E TOLLERABILITA' DELLA ROKITAMICINA VERSO L'AMOXICILLINA NELLA TERAPIA DELL'OTITE MEDIA ACUTA (OMA) IN ETA' PEDIATRICA.

Caramia G., Ruffini E., Osimani P., Franceschini F., Vignini M.

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

L'OMA è una patologia molto frequente in età pediatrica e circa il 10% dei bambini hanno avuto un episodio di otite entro il 3° mese di vita mentre il picco di massima incidenza si verifica tra i 6 e i 15 mesi (1). Da una indagine effettuata in Italia sull'eziologia dell'OMA sono emersi risultati diversi da quelli ottenuti in altre parti del mondo. Lo *S. pneumoniae* (21%) è il germe più frequente seguito dallo *S. pyogenes* (16%) agente che nei bambini di età superiore ai 2 anni è addirittura quello di più frequente riscontro mentre l'*H. influenzae* e la *B. catarrhalis* hanno ottenuto una percentuale del 14.6% e del 1.2% rispettivamente (2). Lo scopo del presente lavoro è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità della fokitamicina (FKM), nuovo macrolide a 16 atomi di carbonio verso l'Amoxicillina (AMX) nella terapia dell'OMA in età pediatrica.

MATERIALI E METODI

Il nostro studio è stato effettuato su 30 bambini con OMA di età compresa tra i 6 mesi ed i 10 anni nel periodo Aprile-Dicembre '90. I soggetti con OMA sono stati trattati con AMX 50 mg/kg/die in 2 somministrazioni o con FKM 30 mg/kg/die in 2 somministrazioni e la durata della terapia è stata di 10 giorni. Il giudizio sull'esito della terapia è stato formulato in base ai reperti clinici, otoscopici e timpanometrici con una valutazione dell'efficacia a breve e a lungo termine. La valutazione a breve termine è stata effettuata a metà del trattamento e a 5 giorni dopo il suo termine. Sono stati considerati guariti i soggetti con normalizzazione dei reperti clinici, otoscopici e timpanometrici; con otite media persistente i soggetti che presentavano scomparsa della sintomatologia acuta ma con versamento rilevato con l'otoscopia e/o con la timpanometria; insuccesso terapeutico i soggetti con presenza di segni e sintomi di OMA al 5° giorno di terapia. La valutazione a lungo termine è stata effettuata a 30, 60 e 90 giorni dall'inizio della terapia. Sono stati considerati come sopra guariti i soggetti che hanno presentato risoluzione del versamento; con otite media effusiva persistente i soggetti che presentavano versamento immodificato mono o bilaterale; con OMA ricorrente i soggetti con almeno un episodio di OMA nel periodo considerato. Il confronto tra i trattamenti è stato effettuato con il test del CHI-quadrato, il t-test di Student ed il test di Wilcoxon. Il livello di significatività per tutti i test è $p=0.05$.

RISULTATI

Sono entrati nel nostro studio 30 bambini che sono stati suddivisi in 2 gruppi di 15 soggetti ciascuno. L'età media (+SD) dei pazienti trattati con AMX è stata di 50.46 mesi (+42.29); nel 60% dei casi era associata una flogosi delle vie aeree ed in un solo caso si

evidenziava otorrea. L'età media dei pazienti trattati con RMK è stata di 30.73 mesi (+25.96); nel 53.3% dei casi si associava flogosi delle vie aeree ed in nessun caso si riscontrava otorrea.

<u>Efficacia a breve termine</u>	AMX	RMK
Guariti	2 (15.4%)	6 (40%)
Otite media persistente	11 (84.6%)	9 (60%)
Eventi indesiderati	2	0

2 pazienti trattati con AMX hanno presentato diarrea che ha richiesto la sospensione della terapia. In 2 soggetti trattati con RMK si è evidenziata una transitoria e lieve eosinofilia.

<u>Efficacia a lungo termine</u>	AMX	RMK
Guariti	9 (75%)	13 (86.6%)
OME persistente	1 (8.4%)	1 (6.7%)
OMA ricorrente	2 (16.6%)	1 (6.7%)
Persi al follow up	1	0

L'OMA ricorrente è stata evidenziata nei 2 pazienti trattati con AMX al controllo effettuato in 60° giornata mentre all'unico paziente trattato con RMK in 90° giornata. Un paziente trattato con AMX non veniva al controllo in 60° giornata per cui veniva escluso dallo studio.

CONCLUSIONI

I dati emersi dal nostro studio sono globalmente comparabili con quelli riportati da altri Autori (3) circa la percentuale di guariti di OMA 5 giorni dopo il termine della terapia antibiotica. I dati sull'evoluzione a distanza dell'episodio acuto di otite ed in particolare sulla durata del versamento endotimpanico sono leggermente inferiori a quelli riferiti da altri Autori (4-5).

In base ai risultati ottenuti i due farmaci utilizzati ci sembrano sostanzialmente sovrapponibili per quanto riguarda l'efficacia clinica mentre la RMK ha evidenziato una migliore tollerabilità.

- 1) Jerome O. Klein: Epidemiology of otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 8, 9, 1969.
- 2) Marchisio P. et al.: Etiologia dell'otite media acuta: studio su 140 bambini. *Riv. Inf. Ped.* 1, 29-34, 1966.
- 3) Marchisio P. et al.: Studio comparativo fra Amoxicillina e Micomicina nel trattamento dell'otite media acuta. *Riv. Inf. Ped.* 1, 41-45, 1968.
- 4) Schwartz R.H. et al.: Duration of middle ear effusion after acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 3, 204-7, 1984.
- 5) Casselbrant M.L.: Epidemiology of otitis media in infants and preschool children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 8, 10, 1989.

SU DI UN CASO DI PANCREATITE ACUTA DA ASCARIDIASI

Caramia G., Vignini M., Osimani P., Hobilini A., Jorini M.

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

La bambina N.M. di 11 anni giunge alla nostra osservazione dopo trasferimento da altro reparto dove era ricoverata per pancreatite acuta (documentata mediante ecografie seriate, TAC e dal riscontro di alti valori di lipasi e amilasi) in quanto vi era il sospetto di una epatite, dato il riscontro di alti valori di transaminasi. All'entrata nel nostro reparto presentava condizioni generali molto scadute, iperpiresia e persistenti dolori addominali accentuati dalla palpazione; obiettivamente si riscontrava epatomegalia. Per questi motivi oltre alla terapia sintomatica del caso veniva instaurata la Nutrizione Parenterale totale. Dal punto di vista laboratoristico veniva confermata l'ipertransaminasemia con alterazione di altri indici di funzionalità epatica (GGT, fosfatasi alcalina) e con negatività dei markers dell'epatite, mentre erano positive le IgM anti Epstein-Barr.

Dopo 3 giorni dal ricovero si assisteva ad un episodio di vomito attraverso il quale veniva emesso un "Ascaris Lumbricoides" lungo 25 cm. Veniva pertanto instaurata terapia con antielmintici (Pirantel pamoato) allargata a tutti i familiari. Dopo un iniziale miglioramento clinico confermato dalla riduzione delle dimensioni morfo-volumetriche del pancreas valutate ecograficamente, mentre permaneva la alterazione degli indici di funzionalità epatica, si assisteva ad un peggioramento clinico per cui la bambina veniva sottoposta ad un nuovo ciclo di terapia antielmintica con altro farmaco (Albendazolo), con buoni risultati. La possibilità di una elmintiasi va tenuta presente soprattutto nei casi in cui il quadro clinico non venga sufficientemente chiarito dalle indagini di laboratorio.

PERICARDITE DA VIRUS COSACKIE B.
QUADRO CLINICO IMPONENTE. Descrizione di un caso clinico.

N. FILOMENI, A. GUIDI, P. BUSACCA*, D. CARBONI

Divisione di Pediatria, *Divisione Cardiologia
Ospedale Civile - Urbino

L.G., di sesso femminile, anni 6, giunge alla nostra osservazione con una storia di episodi febbrili recidivanti, astenia, anoressia, pallore e precordialgie da circa 2 mesi, trattati a domicilio come banali flogosi delle prime vie aeree. Il quadro clinico si presenta subito suggestivo per pericardite essudativa: ascultazione di sfregamenti pericardici apprezzabili solamente in inspirazione, a paziente inclinato in avanti e premendo lo stetoscopio sulla gabbia toracica, aia cardiaca nettamente aumentata di volume alla percussione e modificabile con cambiamenti di posizione della bambina, ottusità assoluta estesa fino al 3° spazio intercostale, presenza di ipofonesi anche posteriormente in regione interscapolo-vertebrale specialmente a sinistra, ritmo non apprezzabile, toni cardiaci cupi e lontani, F.C. 134/min in apiressia. Gli esami Rx-grafia toracica (marcato aumento volumetrico dell'ombra cardiaca, con aspetto a fiasco) ed ecocardiografia (imponente versamento con tamponamento cardiaco -fig.1-) confermano la diagnosi. Gli esami di laboratorio ci permettono di escludere l'etiologia streptococcica e di altri batteri, micobatterica, da toxoplasma, da collagenopatie e/o malattie sistemiche; positiva la ricerca del virus Cosackie B.

Si inizia terapia con piperacillina, salicilato e deflazacort. Il monitoraggio ecografico ed il netto miglioramento clinico sconsigliano la pericardiocentesi. A distanza di 4 settimane si ottiene una completa remissione clinica, bioumorale e soprattutto ecografica (fig.2). I controlli eseguiti a 1 e 3 mesi dalla dimissione confermano quanto sopra.

La descrizione del caso vuole proporre tre considerazioni:

- La necessità della collaborazione interdisciplinare, che permette, in questi bambini a rischio un continuo monitoraggio clinico e strumentale.
- L'importanza del sintomo dolore toracico, soprattutto, se ripetitivo.
- Porre attenzione a patologie più rare in età pediatrica, evitando, come nel caso descritto, rischi significativi per la vita del paziente.



FIG.1 Fotogramma in proiezione 4 camere apicale in protosistole (visibile la chiusura tricuspидale) che evidenzia la compressione della parete dell'atrio Dx da notevole versamento che circonda il cuore.



FIG.2 Fotogramma eseguito dalla posizione 4 camere apicale, ingrandimento sul particolare del ventricolo Sin con cui si dimostra una virtuale assenza di versamento pericardico.

Vaccinazioni e HIV

Caramia G., Osimani P., Vignini M., Taddei G., Ruffini E.

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

Le vaccinazioni del bambino Hiv positivo, problema sempre controverso e complesso, ha assunto in questi ultimi tempi una importanza rilevante dato il numero sempre crescente di tali soggetti. La decisione se vaccinare o meno un Hiv positivo, quando e come vaccinarlo, dipende dalla valutazione di diversi fattori: 1) utilità della vaccinazione in rapporto al rischio di acquisizione della malattia per la quale si vaccina. Non è noto attualmente al riguardo se malattie infettive come polio, tetano, difterite, parotite e rosolia siano più frequenti e più gravi in bambini con infezione da Hiv. Negli USA dal 1983 gli unici due casi di morte per morbillo sono verificati in bambini con AIDS e nello Zaire la mortalità per morbillo in bambini con infezione da Hiv è superiore alla mortalità osservata in bambini non Hiv positivi. Inoltre in tali soggetti la tbc e la pertosse sono più frequenti ed anche più gravi che nei soggetti sani; 2) efficacia della vaccinazione. Per ottenere una adeguata sierconversione è consigliabile vaccinare i bambini in classe PO e P1, soprattutto precocemente, quando il loro sistema immunitario è ancora funzionante e quando i rischi da vaccinazione sono molto scarsi, anche perchè con il progredire della infezione i tassi anticorpali raggiunti con la prima dose o con i richiami sono molto inferiori. L'efficacia delle vaccinazioni è praticamente nulla in bambini con AIDS conclamato; 3) complicanze delle vaccinazioni. Dalle esperienze riportate nella letteratura mondiale risulta che le vaccinazioni contro la polio, morbillo, pertosse, difterite, tetano ed epatite B non portano a complicanze in bambini con infezione da Hiv. Per quanto riguarda la vaccinazione antipolio, esistono attualmente due tendenze: quella dell'OMS, che consiglia il vaccino orale sia per gli asintomatici che per i sintomatici, e quella europea che consiglia invece in entrambi i casi la vac-

cinazione intramuscolare. In effetti inizialmente veniva preferito il vaccino con virus uccisi poiché i vaccini con virus attenuato somministrati ad un paziente immunodepresso possono replicarsi a lungo e diffusamente nelle cellule dando luogo anche a patologie simili a quelle dovute ai ceppi selvaggi. Inoltre, dal momento che i virus contenuti nel vaccino tipo Sabin vengono spesso escreti dai bambini per più settimane dopo la vaccinazione, a prescindere dalla loro situazione immunitaria, i contatti familiari immunodepressi per infezione da Hiv possono essere a rischio di polio post-vaccinale perché, pur essendo stati probabilmente vaccinati da bambini, possono non possedere più un titolo protettivo di anticorpi antipolio. Studi recenti hanno rilevato che non esisterebbero problemi anche con la vaccinazione tipo Sabin. Per quanto riguarda la vaccinazione per la Tbc con bacillo di Calmette-Guérin (BCG), attualmente l'OMS consiglia di praticarla nei bambini Hiv asintomatici solo se il rischio di contagio è particolarmente elevato e di non praticarla nei bambini sintomatici; in Europa viene sconsigliata invece sia nei bambini sintomatici che negli asintomatici in quanto tale vaccinazione non sembra essere sicura. La vaccinazione antiHBV con vaccino ottenuto con Dna ricombinante può essere praticata tranquillamente a tutti i bambini in epoca neonatale in quanto non ha dato luogo a rischi particolari. La vaccinazione morbillosa e quella trivalente MRP vengono consigliate nei bambini sintomatici e asintomatici. La vaccinazione bivalente o trivalente (DT o DPT) viene effettuata in qualsiasi caso in quanto non ha determinato mai effetti collaterali post-vaccinali. Attualmente nel nostro Centro la politica vaccinale nei confronti dei bambini nati da madre Hiv positiva prevede: 1) vaccinazione antiepatite con vaccino ottenuto con Dna ricombinante effettuata alla nascita, ad 1 e 6 mesi con richiamo a 3 anni; 2) vaccinazione antidifterica e antitetanica, con eventuale associazione dell'antipertossica, secondo il normale calendario; 3) vaccinazione antipolio con vaccino inattivato tipo Salk, eventualmente potenziato da somministrarsi simultaneamente o a distanza di quindi-

ci giorni dall'antidifterico-tetanica; 4) vaccinazione antimorbillosa o con vaccino triplo MRP a 18 mesi di età nei bambini che si sono negativizzati. Questa vaccinazione non pone nessun rischio per i genitori immunodepressi perché i virus non vengono escreti. L'uso di questo vaccino pone ancora qualche problema negli infetti asintomatici ma, secondo le ultime teorie, dovrebbe essere preso in considerazione anche in questo gruppo di soggetti.

VACCINAZIONI CONSIGLIATE

	OMS	EUROPA
MORBILLO		
Asintomatici	SI	SI
Sintomatici	SI	SI
TUBERCOLOSI		
Asintomatici	SI*	NO
Sintomatici	NO	NO
EPATITE B	SI	SI
POLIOMIELITE		
Asintomatici	OPV	IPV
Sintomatici	OPV	IPV
D-T-(P)	SI	SI

* No se il rischio è basso

Da sottolineare è la necessità di controlli sierologici nei bambini vaccinati nei confronti di polio e difterite (valutazione della eventuale sieroconversione) data la particolare gravità di tali malattie nei soggetti Hiv positivi.

GLOMERULONEFRITE ACUTA POST-STREPTOCOCCICA: ANALISI
RETROSPETTIVA DI 25 ANNI.

SALVAGGIO E., BIANCHI L., PULITANO S., PONTARELLI E.,
FERRARA P.

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA U.C.S.C. ROMA

Nell'ambito delle glomerulonefriti la forma poststreptococcica è la più frequente con un'incidenza che, in letteratura, è segnalata pari all'82%. C'è un accordo unanime sul fatto che il numero dei casi di glomerulonefrite poststreptococcica (GNPS) negli U.S.A. ed in Europa sia in costante diminuzione mentre in altre aree del mondo è in aumento. Abbiamo voluto verificare se anche secondo la nostra esperienza questa affermazione sia risultata vera. A questo scopo abbiamo condotto uno studio retrospettivo su tutti i casi di età superiore a 2 anni giunti alla nostra osservazione per patologia urinaria negli ultimi 25 anni nei Reparti della Cl. Pediatrica dell'U.C.S.C. Dal 1966 al '90 sono stati ricoverati 243 bambini affetti da glomerulonefrite, pari al 25,15% dei 966 bambini ricoverati in tale periodo per problemi nefrologici. Il 77,36% delle glomerulopatie è costituito da GNPS. Nel corso degli anni abbiamo osservato una progressiva riduzione delle GNPS sul totale delle glomerulopatie. Si è infatti passati dall'89,79% del triennio '66-68 al 18,1% del triennio '88-90, con un corrispettivo aumento delle glomerulopatie persistenti (dal 10,2% all'81,81%). Nella tab. I è possibile osservare l'andamento nel tempo della incidenza delle glomerulopatie sul totale della patologia urinaria dei 25 anni considerati e delle GN persistenti e poststreptococciche sul totale delle glomerulopatie. In conclusione, queste variazioni, che rispondono a quanto riportato in letteratura come tendenza dei Paesi con buone condizioni igienico-sanitarie, sembrano legate a: precoce approccio con antibiotico-terapia a qualsiasi tipo di infezione orofaringea che suggerisca la presenza dello S.B emolitico, la costante sensibilità di tale germe agli antibiotici di più frequente impiego, la possibile diminuzione di ceppi nefritogeni, la maggior definizione diagnostica delle GN acute in generale.

TABELLA I

GN/TOT.	52,68	30,30	22,08	24,55	17,09	14,56	15,71	%
GNP/GN	10,20	11,67	19,44	14,60	45,00	60,00	81,81	%
GNPS/GN	89,79	88,33	80,55	85,36	55,00	40,00	16,10	%
anni	66-68	69-72	73-76	77-80	81-84	85-87	88-90	

GN= glomerulonefriti; TOT.=totale patologie nefrologiche;

GNP=glomerulonefriti persistenti; GNPS=glomerulonefriti poststreptococciche.

EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE DA HIV IN PEDIATRIA: DATI DESUNTI DAL REGISTRO ITALIANO

Caramia G., Osimani P., Vignini M., Taddei G., Jorini M.

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

L'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) cominciò ad interessare la pediatria dall'inizio degli anni '80. Da allora si è avuto un progressivo incremento del numero dei casi e ciò ha sollevato numerose problematiche diagnostiche in relazione alle peculiarità dell'infezione perinatale e alla evoluzione clinica della stessa che è diversa da quella dell'adulto per vari aspetti. Questo ha reso necessario istituire da parte del Gruppo di Studio di Immunologia della Società Italiana di Pediatria, nel 1985, il Registro Italiano per l'infezione da Hiv in pediatria con lo scopo di acquisire dati epidemiologici, clinici e funzionali riguardanti l'infezione da Hiv-1 condotta prima dei 13 anni di età. Il nostro Centro rientra tra i 72 che inviano al Registro Italiano i dati di bambini con infezione accertata da Hiv-1 o a rischio di infezione perchè nati da madre Hiv positiva. Al 30/11/1990 i bambini Hiv positivi nel nostro Paese sono in tutto 1595; tale quota comprende quelli nati da madre Hiv positiva che sono 1490 (93,4%), gli emofilici 47 (2,9%), i talassemici 41 (2,6%), i trasfusi occasionali 11 (0,7%); ci sono inoltre 4 bambini che hanno due fattori di rischio ed altri due per i quali il fattore di rischio non è definito. Da questi dati si può desumere che in Pediatria la modalità di trasmissione più frequente è quella perinatale mentre è secondario il fattore di rischio legato alle trasfusioni: ciò è da attribuire da un lato all'aumento di donne infette in età fertile e dall'altro ai maggiori controlli su sangue e derivati in atto dal 1985. Dei 1490 bambini nati da madre Hiv positiva 453 (30%) appartengono alla classe P0, 106 (7%) alla P1, 342 (23%) alla P2, 592 (40%) risultano non infettati. La distribuzione dei nati da madre Hiv positiva sul territorio Nazionale vede una elevata percentuale in alcune regioni settentrionali come Piemonte,

Lombardia, Liguria, Veneto ed Emilia-Romagna ed in due regioni dell'Italia centrale, Toscana e Lazio. Tale distribuzione non è sovrapponibile a quella dei bambini contagiati tramite trasfusione di sangue e/o emoderivati dipendendo questa dalle condizioni di endemia per anemia mediterranea. Per quanto riguarda l'evoluzione della infezione, si è visto che essa è più favorevole negli emofilici e talassemici rispetto ai trasfusi occasionali ed ai figli di madre sieropositiva probabilmente in relazione al fatto che l'infezione acquisita in utero o in epoca perinatale permette, per la non ancora maturità del sistema immunitario feto-neonatale, una maggiore diffusione del virus che condiziona una evoluzione clinica ed un esito più severi. Considerando la distribuzione dei decessi per anno si può dedurre, dai dati del Registro Italiano, che il maggior numero si è avuto nell'anno 1988. L'età media dei bambini deceduti per cause relative all'infezione da Hiv-1 è di 12,2 mesi e le più frequenti cause di morte la polmonite da *Pneumocystis carinii* e l'infezione disseminata da Cytomegalovirus.

CAMPAGNA DI VACCINAZIONE ANTIMORBILLOSA: L'ESPERIENZA DELLA UEL 27 - COLLINE METALLIFERE (MASSA MARITTIMA). DATI PARZIALI.

La Ricca P. *; Salvucci L. **; Paoli S. ***; Baldinacci M. ***.

* Resp. Pediatria; ** Resp. Servizio 3; *** Collaboratore.

U.S.L. n° 27 Colline Metallifere - REGIONE TOSCANA

A partire da Ottobre 1969 la UEL 27, d'intesa con l'ISS, ha realizzato una Campagna di Vaccinazione antiMorbillosa con l'obiettivo di eliminare il Morbillo autoctono dal proprio territorio. E' noto che la trasmissione del Virus si arresta quando è immune il 90% della popolazione; questa frequenza si raggiunge spontaneamente in Italia nelle fasce d'età superiori a 10 anni. Si trattava quindi di vaccinare i suscettibili di età inferiore, a partire dai 13 mesi (per evitare insuccessi legati al persistere di Ac materni circolanti), determinare cioè una saldatura tra immunizzazione naturale e vaccinale. Dopo un'indagine epidemiologica mediante questionario distribuito nelle scuole elementari, tutti i suscettibili sono stati convocati ai Distretti per la vaccinazione (per i non scolarizzati indagine e convocazione sono state effettuate per posta). Terminata la fase iniziale, è iniziata la vaccinazione routinaria di tutti i nuovi nati al compimento del 13° mese, con le stesse modalità delle vaccinazioni obbligatorie; intanto vengono nuovamente invitati tutti i bambini che hanno rifiutato la vaccinazione, o che non si sono presentati o non hanno risposto all'indagine epidemiologica. Indipendentemente dall'età i Distretti vaccinano gratuitamente chiunque, essendo suscettibile, ne faccia richiesta. Naturalmente in questo periodo si sono attuate varie iniziative di educazione e di informazione.

La fig.1 illustra la situazione ad inizio Campagna paragonata con quella attuale: come si vede il livello di immunizzazione è abbastanza discreto (81,3%) ma non è ancora raggiunto l'obiettivo proposto; inoltre è ancora troppo elevata la percentuale di bambini di cui non conosciamo lo stato (13%).

La fig.2 mostra il profilo epidemiologico di Massa Ma. prima e dopo la Campagna: l'incidenza di immunizzazione è abbastanza omogenea nelle diverse fasce d'età pur con una certa riduzione dei bambini più piccoli, specchio della maggiore difficoltà nel raggiungere i bambini non scolarizzati.

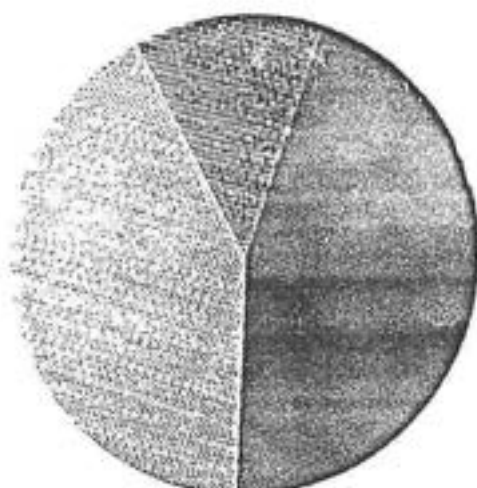
Con questa situazione epidemiologica probabilmente non vi saranno, nella nostra UEL, grosse ondate epidemiche, ma non si possono escludere piccoli focolai.

Riteniamo questi primi risultati abbastanza soddisfacenti, ma non trascuriamo la necessità di colmare le lacune già ricordate, per ottenere la definitiva saldatura con l'immunizzazione naturale ed impedire quindi la possibilità di future epidemie nella nostra U.S.L. -

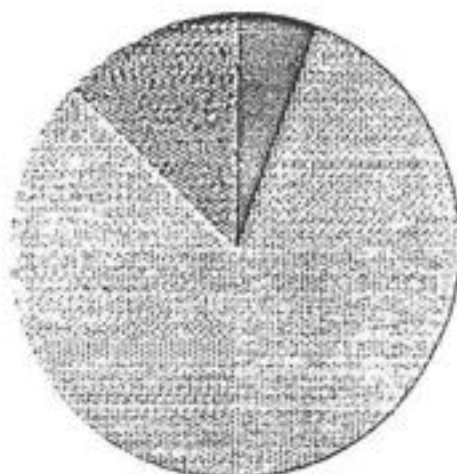
CAMPAGNA DI VACCINAZIONE ANTIDIFFERENZIALE : L'ESPERIENZA DELLA USL 27
 COLLINE METALLIFERE (MASSA MARITTIMA) - DATI PARZIALI

U.S.L. n° 27 Colline Metallifere

CAMPAGNA DI VACCINAZIONE ANTIDIFFERENZIALE



PRIMA DELLA CAMPAGNA



DOPO LA CAMPAGNA







	DATO SCONOSCIUTO	
13		13
	IMMUNI	
41.72		81.30
	SUSCETTIBILI	
45.26		5.68

fig. 1

Stato immunitario della popolazione infantile della USL 27
 a inizio Campagna e al 15/3/1991

CAMPAGNA DI VACCINAZIONE ANTIDIFTIRIA : L'ESPERIENZA DELLA USL 27
COLLINE METALLIFERE (MASSA MARITTIMA) . DATI PARZIALI

U.S.L. n° 27 Colline Metallifere
CAMPAGNA DI VACCINAZIONE ANTIDIFTIRIA

(*) immuni attuali

(**) immuni ad inizio campagna

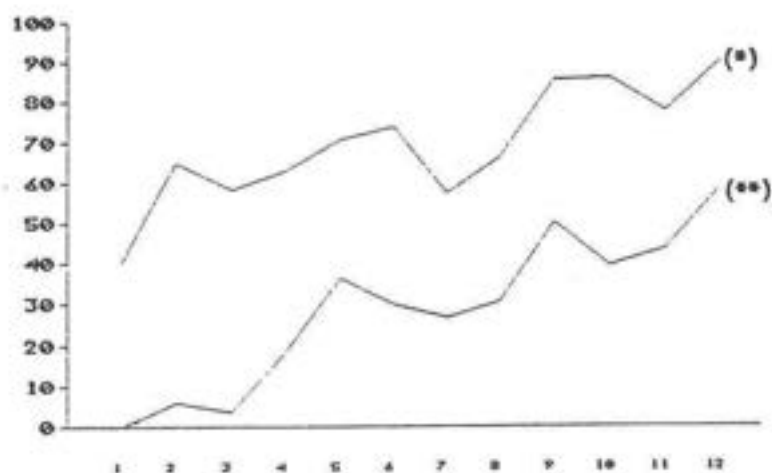


fig. 2

profilo epidemiologico Massa Ma.ma (al 15/3/1991)

INFEZIONE DA HIV IN PEDIATRIA: CASISTICA PERSONALE

Caramia G., Osimani P., Vignini M., Taddei G., Ruffini E.

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

L'infezione da Hiv in pediatria presenta caratteristiche peculiari che ne rendono difficile la diagnosi in epoca neonatale e per tutto il periodo di persistenza nel siero degli anticorpi Hiv materni. Sembra ormai accertato che tale periodo si prolunghi fino ai 15-18 mesi di età. Per tale motivo è importante seguire l'evoluzione della positività Hiv sin dalla nascita con controlli seriati clinici, ematologici e strumentali.

Dal 1986 a tutt'oggi sono giunti al nostro Centro 18 pazienti, alcuni dei quali osservati alla nascita ed altri nei primi mesi di vita. Di questi due sono deceduti: una femmina di sei mesi a causa di una polmonite da pneumocystis carinii ed un maschio, pure di sei mesi, per grave insufficienza respiratoria. Inoltre un maschio di sedici mesi è stato perso al follow-up. Dei 15 bambini attualmente da noi seguiti (8 maschi e 7 femmine di età compresa tra i 4 mesi ed i 4 anni), 9 sono nati da donne sieropositive tossicodipendenti, 4 da sieropositive partners sessuali di tossicodipendenti infettati, 2 da madri di razza negra infette per cause sconosciute. Attualmente 9 bambini hanno una età \geq a 15 mesi e 6 \leq a 15 mesi. Tutti sono stati controllati dal punto di vista clinico con ricoveri periodici in day-hospital e dal punto di vista sierologico mediante metodiche di rilevamento di anticorpi specifici (tests immunoenzimatici e Western-Blot). Le principali caratteristiche clinico-anamnestiche sono riportate nella tab.1. Da questa si può desumere che, come riportato da più AA., l'infezione materna non ha influenzato né la durata della gestazione, né il peso alla nascita e così pure il tipo di parto, cesareo o vaginale non sembra essere significativo come fattore di rischio. Per quanto riguarda le modalità di allattamento, solo uno dei nostri bambini, quello poi perso al follow-up, è

è stato allattato con latte materno, tutti gli altri in modo artificiale.

La classificazione dei nostri bambini Hiv positivi di età a 13 anni, in base ai criteri stabiliti dal CDC di Atlanta nel 1987, comprende 13 bambini in classe PO, 1 in classe P2A ed 1 giunto alla nostra osservazione all'età di 3 anni già sieronegativo. La scomparsa degli anticorpi specifici anti-Hiv si è avuta nella maggior parte dei casi osservati al di sotto dei 18 mesi di età ad eccezione che nei due bambini deceduti e nella bambina appartenente alla classe P2A.

Attualmente tutti i bambini seguiti sono in buone condizioni generali, presentano esami ematochimici normali e sia l'accrescimento staturo-ponderale che lo sviluppo psico-motorio sono soddisfacenti. Soltanto la bambina in classe P2A presenta per l'appunto una sintomatologia aspecifica caratterizzata prevalentemente da linfadenomegalia diffusa, epatosplenomegalia, frequenti episodi febbrili ed infezioni delle alte vie respiratorie. La paziente è in trattamento da otto mesi con AZT (azidotimidina) per os alla dose di $600\text{mg}/\text{m}^2/\text{die}$ in 2 somministrazioni giornaliere: in questo periodo non si sono riscontrati effetti collaterali e agli ultimi due controlli sierologici l'antigene p24 è risultato negativo. La paziente viene inoltre sottoposta alla infusione di γ -globuline aspecifiche e.v. alla dose di $300\text{mg}/\text{kg}$ ogni 20 giorni e senza effetti indesiderati.

PZ.	Sexo	E.G.(sett.)	Parto	Peso(Kg)	Allatt.	Età 1 ^o oss.	Classific.	Età negativ.
C.L.	m.	38	T.c.	2,530	artif.	nascita	P0	18 mesi
M.L.	f.	40	Eut.	2,750	artif.	27gg.	P0	13 mesi
C.L.	m.	40	Eut.	3,650	artif.	nascita	P0	16 mesi
C.L.	f.	39	Eut.	3,000	artif.	28gg.	P0	18 mesi
A.S.	m.	40	Eut.	3,020	artif.	3 mesi	P0	15 mesi
G.M.	m.	40	T.c.	3,600	artif.	36 mesi	P3	slertogr.
F.M.	m.	39	T.c.	4,050	artif.	nascita	P0	slertops.
D.F.S.	f.	39	T.c.	3,200	artif.	nascita	P0	slertops.
R.E.	f.	39	T.c.	2,960	artif.	nascita	P0	9 mesi
P.T.	m.	37	Eut.	2,900	artif.	nascita	P0	10 mesi
P.E.	m.	38	Eut.	2,820	artif.	2gg.	P0	slertops.
P.S.J.	f.	40	T.c.	2,975	artif.	nascita	P0	slertops.
P.E.	f.	41	Eut.	3,520	artif.	40gg.	P2A	slertops.
C.V.	f.	38	T.c.	3,030	artif.	nascita	P0	slertops.
R.A.M.	m.	40	T.c.	3,400	artif.	3 mesi	P0	slertops.

TAB. 1

VACCINAZIONE ANTI EPATITE B IN EPOCA NEONATALE
DURATA DELLA PROTEZIONE

RICCI C.

Centro antiepatite B , Presidio Ospedaliero TIVOLI , USL RM/26

Nel corso degli ultimi mesi è stato ricontrollato il titolo di anti-HBs in 44 neonati vaccinati nel corso del 1985 con vaccino plasmaderivato (HEVAC), cui era stato praticato il booster entro il giugno del 1986. La titolazione è stata effettuata con metodica Elisa.

RISULTATI: Il primo controllo anticorpale è effettuato a 6 mesi dalla prima dose ed oltre il 97% dei vaccinati mostrò valida sieroconversione; un solo neonato risultò "no-responder" ma anche in quest'ultimo si ottenne risposta anticorpale dopo una dose supplementare (tab.1). Da rilevare che il 90.9% al primo controllo presentava un titolo di anti-HBs > 100 mIU/ml. Dal controllo effettuato a 5 anni dal booster, solo il 4.6% ha mostrato anti-HBs < 10 mIU/ml ed oltre il 70% presenta ancora titoli > 100 mIU/ml.

In una ricerca effettuata dal Gruppo Prevenzione Epatite Lazio su 263 neonati vaccinati nel corso del 1985, oltre il 50%, a distanza di 5-6 anni dal booster, presenta ancora un titolo > 100 mIU/ml. (1)

CONCLUSIONI: Il vaccino plasmaderivato a distanza di 5-6 anni dal booster mostra ancora, nella stragrande maggioranza dei soggetti, valida sieroconversione; l'introduzione del vaccino ricombinante con una ancora più valida risposta anticorpale, induce a presumere che eventuali booster per tale ultimo vaccino possano essere praticati a distanza di 6-7 anni, anche nella prospettiva della introduzione della vaccinazione obbligatoria.

Bibliografia:

- 1) Albertoni F. e coll.: Valutazione della campagna di vaccinazione anti-HBV nei neonati del Lazio.
Conv. Naz. Società di Igiene, Roma aprile 1991

tab. 1: sieroconversione a 6 mesi dalla 1a dose ed a 5 anni dal booster (vaccino HEVAC)

	6 mesi	5 anni
antiHBS mUI/ml		
<10	1 (2.3%)	2 (4.6%)
10-20	-	3 (6.8%)
21-99	3 (6.8%)	7 (15.9%)
100-300	7 (15.9%)	9 (20.4%)
>300	33 (75.0%)	23 (52.3%)

ETIOLOGIA E TERAPIA DELLE INFEZIONI OSPEDALIERE NEI REPARTI DI PATOLOGIA NEONATALE

Caramia G., Taddei G., Jorini M., Osimani P., Vignini M.

Divisione Pediatria-Neonatalogia Ospedale "G. Salesi" - Ancona

A causa dell'impiego sempre maggiore di nuove tecniche terapeutiche ed in particolare di antibiotici sempre più potenti e selettivi, nei reparti di Patologia Neonatale si sta assistendo negli ultimi anni ad un graduale cambiamento sia del tipo di patologia infettiva che ci si trova ad affrontare, sia dell'approccio terapeutico che si deve tenere, in considerazione del continuo sviluppo di resistenze tra i germi e delle particolari condizioni (immunodepressione, aumentata sopravvivenza, larga presenza di soluzioni di continuo della cute) dei pazienti da trattare. Per questo si assiste alla drastica diminuzione di infezioni da germi gram +, quali si osservavano in era preantibiotica, con aumento invece di patologie sostenute da germi gram - o da gram + che hanno sviluppato meccanismi di resistenza ai comuni presidi antimicrobici (es. Stafilococco aureo). Per tale motivo si sente da più parti l'esigenza di approfondire le conoscenze sul nuovo ecosistema batterico che si è venuto a creare negli Ospedali in genere, e nei reparti di Neonatalogia in particolare, così da potere attuare al meglio i più efficaci presidi, dapprima profilattici e poi terapeutici, al fine di controllare questo tipo di patologia in continua evoluzione ed in progressivo aumento. A tal scopo presso al Divisione di Patologia Neonatale dell'Ospedale "G. Salesi" di Ancona è stata effettuata, nell'ambito di una indagine policentrica promossa a livello nazionale dal Centro del Prof. Zunin di Brescia, una ricerca epidemiologica che valutasse l'etiologia e la terapia delle 1626 (26 ad Ancona) infezioni ospedaliere riscontrate nel periodo che va dall'Ottobre '88 all'Aprile '89 tra gli 8756 (157 ad Ancona) neonati studiati. Nella tab.1 viene indicata l'incidenza dei germi più frequentemente in causa, precisando che le percentuali sono riferite al numero dei microrganismi isolati e non al totale dei casi studiati. Lo Stafilococcus Aureus e quello Epidermidis, nettamente frequenti nelle altre casistiche, non compaiono affatto fra i nostri dati che, essendo riferiti ad un numero relativamente esiguo di casi, rendono improponibile qualsiasi confronto statisticamente valido. Se si passa ad osservare la tab.2 (dove vengono riportati gli antibiotici maggiormente impiegati nelle infezioni ospedaliere e la durata media di trattamento) si noterà che la percentuale totale di antibioticoterapia è stata, nel nostro reparto, nettamente inferiore rispetto alle medie nazionali. Inoltre, riferendoci ai farmaci di più largo impiego nel nostro Centro, anche la durata media di trattamento è risultata più bassa (va sottolineato a questo proposito come l'uso frequente della piperacillina sia stato dettato dal riscontro saltuario di germi ampicillino-resistenti). In ogni caso ci sembra di poter dire che non esistono sostanziali differenze di impostazione (pur con le ovvie differenze dettate

dalla diversità del tipo di infezione da trattare) tra la nostra casistica e quella nazionale: penicilline semi-sintetiche (ampicillina e piperacillina soprattutto), aminoglicosidici e cefalosporine di 3° generazione risultano, da soli o in associazione, i farmaci più usati. Questa relativa uniformità di orientamenti terapeutici tra i vari Centri, a fronte di agenti eziologici non sempre sovrapponibili, viene giustificata dal fatto che molto spesso, nei reparti di Patologia Neonatale, non ci si può permettere, dovendo affrontare un'infezione, di aspettare l'esito della coltura e dell'antibiogramma : per l'urgenza della situazione si è costretti, infatti, a "presumere" l'agente eziologico e ad impiegare l'antibiotico (o gli antibiotici) che si ritiene più idoneo sulla base di nozioni teoriche , ma soprattutto clinico-pratiche, derivate da esperienze precedenti. In questo senso risulta indispensabile effettuare periodiche verifiche della situazione epidemiologica all'interno del proprio reparto, così da avere sempre presente, al momento di impostare una terapia, non solo gli spettri e i meccanismi di azione dei farmaci a disposizione, ma anche il tipo di germe che in quel particolare ambito spazio-temporale è più logico ipotizzare come responsabile dell'infezione. Alla luce di quanto enunciato si evince come sia auspicabile una sempre maggiore collaborazione interdisciplinare in cui Neonatologo, Microbiologo ed Epidemiologo lavorino a stretto contatto e progrediscono insieme nella lotta all'infezione, ricercando continuamente la prevenzione migliore e la terapia più rapida ed efficace.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Bassetti D., Cruciani M.: Infezioni da gram positivi in pediatria. Da "Le infezioni nosocomiali da gram positivi", Edizioni Masson Milano 1991
- 2) Donowitz L.G.: Nosocomial infection in neonatal intensive care units. *Am. J. Infect. Control (United States)*, 17, 250, 1989
- 3) Jarvis W.R.: Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis.* 6, 344, 1987
- 4) Varotto F., Garlaschi L.: Controllo delle infezioni nosocomiali. Da "Problemi di infettivologia pediatrica" Edizioni Congress Studio Milano 1988

MICROORGANISMO RESPONS. INFEZ.	% INFEZIONI NOSOCOMIALI			
	PEDIATRIA NNIS**	TER. INT. NEONAT. NNIS**	TOT. ITALIA (67 CENTRI)	ANCONA SALESI
STAFILOC. AUREUS	31	12	28,8	-
STAFILOC. EPID.	10	31	17	-
ESCH. COLI	11	9	21,4	18,7
PSEUDOM. AERUG.	ND*	5	10,5	9,1
CANDIDA ALBIC.	5	5	0,9	18,2
KLEBSIELLA	7	6	5,8	27,2
SERRATIA	ND*	ND*	0,9	9,1
ENTEROCOCCO	6	1	5,1	18,7
PROTEUS MIRAB.	ND*	ND*	0,6	-
STREPTOC. B	5	6	-	-
ALTRO...	25	25	8,9	-
% GERMI ISOLATI SU TOT. NEONATI	ND*	ND*	7,6	7

*ND= dati non disponibili

**NNIS= National Nosocomial Infections Surveillance

Tab.1

TOTALE ITALIA
(67 CENTRI)

ANCONA - SALESI

TIPO DI ANTIBIOTICO PREFERITO	% DI IMPIEGO (SU TOT. NEONATI)	DURATA MEDIA TRATTAMENTO (gg)	% DI IMPIEGO (SU TOT. NEONATI)	DURATA MEDIA TRATTAMENTO
AMPICILLINA	16,6	8,03	0,63	18
NETILMICINA	11,1	7,95	10,82	7,2
GENTAMICINA	7,51	8,38	-	-
CEFTAZIDIME	7,17	8,38	1,27	17
PIPERACILLINA	4,73	9,34	38,21	5,5
AMIKACINA	2,98	10,61	-	-
CEFOTAXIME	2,31	9,73	-	-
CEFTRIAXONE	2,27	8,89	8,28	5
RIFAMPICINA	0,07	15,85	1,27	17
TOT. TRATTAMENTI ANTIBIOTICI %	62,95		51,59	

Tab. 2

VACCINAZIONE ANTIEPATITE B IN ETÀ PEDIATRICA-DIFFERENZE DI SIERO
CONVERSIONE TRA VACCINO PLASMADERIVATO E RICOMBINANTE
Ricci C.

Centro antiepatite B ,Presidio Ospedaliero TIVOLI , USL RM/26

Dal novembre 1988 sono stati vaccinati contro l'HBV con vaccino ricombinante (ENGERIX-B) 255 soggetti in età pediatrica:40 neonati da madre HBsAg+ e 215 bb. conviventi di portatori cronici del virus. La schedula vaccinale,oltre alla HBIG entro la 24a h. per i neonati ha previsto rispettivamente 3 dosi di vaccino nei neonati e nei bb. < 1 anno e 2 dosi per i più grandi,oltre al booster dopo 1 anno. La sede di inoculo è stata la regione anterolaterale della coscia nei più piccoli e la deltoidea negli altri.

Il titolo anticorpale è stato rilevato con ELISA a 6 mesi dalla 1a dose nei < 1 anno ed 1 mese dopo il booster negli altri.

RISULTATI : Tutti i bb. hanno sierconvertito in maniera ottimale (tabb.1-2):il 100% dei neonati ed oltre il 98% dei più grandi,hanno infatti presentato titoli di antiHBs > 100 mIU/ml.

Al confronto,le sierconversioni ottenute in 269 bb. vaccinati fino all'ottobre '88 con vaccino plasmaderivato,pur mostrando una buona immunogenicità,fanno rilevare la presenza di "no-responders" (3.8 e 6.1%)nei 2 gruppi di età ed il titolo di antiHBs è mediamente meno elevato.

Con nessuno dei 2 vaccini sono state segnalate reazioni indesiderate

CONCLUSIONI : L'uso del vaccino ricombinante si è confermato valido sia in termini di efficacia che di costo-beneficio ed infine di sicurezza psicologica.

tab.1: sieroconversioni nei neonati con i 2 vaccini

	HEVAC (83)		ENGERIX (40)	
antiHBs mUI/ml				
<10	5	(6.1%)	-	
10-20	1	(1.2%)	-	
21-99	7	(8.4%)	-	
100-300	18	(21.7%)	9	(22.5%)
> 300	52	(62.6%)	31	(77.5%)

=====
 tab. 2 : sieroconversioni nei bb. conviventi con i
 2 vaccini

	HEVAC (186)		ENGERIX (215)	
antiHBs mUI/ml				
<10	7	(3.8%)	-	
10-20	-		-	
21-99	10	(5.4%)	3	(1.4%)
100-300	23	(12.3%)	19	(8.8%)
>300	146	(78.5%)	193	(89.8%)

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA VRS IN PEDIATRIA: DOSAGGIO IMMUNOENZIMATICO
PER LA RILEVAZIONE NELL'ASPIRATO NASO-FARINGEO

Caramia G., Ferrari F., D'Angelo G., Franceschini F., Vignini M.

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

L'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) rappresenta una delle più comuni cause di malattia respiratoria nei bambini: la sintomatologia è variabile ma, comunque, tale affezione rappresenta uno dei maggiori rischi per tutti i reparti pediatrici, in particolare per alcune categorie di pazienti quali, ad esempio, quelli affetti da malattie cardiopolmonari. La recente disponibilità, inoltre, di preparati farmacologici efficaci nell'eradicazione del VRS quali la ribavirina, ha comportato una sempre maggiore ricerca per un test, allo stesso tempo semplice e sensibile, per la diagnosi laboratoristica di tale infezione. Fino a qualche anno fa quest'ultima era possibile soltanto attraverso metodi culturali che permettevano l'identificazione del VRS con difficoltà e con dispendio di tempo. La successiva applicazione della immunofluorescenza per la diagnosi routinaria dell'infezione da VRS è limitata, peraltro, dalla necessità di reperire campioni con cellule intatte contenenti l'antigene virale. Per tali motivi abbiamo cominciato ad impiegare da circa un anno un test diagnostico immunoenzimatico che permette di determinare con rapidità l'eventuale presenza dell'antigene virale nel materiale ottenuto dall'aspirato naso-faringeo del paziente. La procedura tecnica del test prevede che i campioni di aspirato vengano dispensati nei pozzetti di una micropiastra di polistirene contenente un cocktail di anticorpi mono e policlonali anti VRS: l'eventuale presenza di materiale antigenico del VRS comporta la formazione di un complesso formato appunto dall'antigene del campione e dai due anticorpi; dopo un lavaggio atto a rimuovere tutto il coniugato che non ha reagito si passa alla lettura della eventuale reazione, l'intensità della quale è direttamente proporzionale alla quantità di antigene virale presente nel campione testato, ben correlandosi quindi al grado di attività dell'infezione virale, consentendo così sia una rapida diagnosi che il follow-up della malattia. Nel periodo compreso tra marzo 90 ed aprile 91 sono stati sottoposti al test immunoenzimatico 48 pazienti (M=25, F=23, età media=4,6 mesi) ricoverati presso il nostro reparto per sintomatologia riferibile ad infezione delle basse vie respiratorie.

Di questi, 20 bambini (M=11, F=9) sono stati effettivamente diagnosticati affetti da bronchiolite: il test é risultato positivo solo in 5 casi (M=1, F=4) (20%) diagnosticati come infezione da VRS, mentre ha fornito esito negativo nella totalità dei pazienti dimessi con altre diagnosi (nessun falso positivo).

Pertanto, pur essendo la nostra casistica ancora numericamente limitata, sembrerebbe che il test immunoenzimatico da noi utilizzato abbia caratteristiche di rapidità, facilità di esecuzione, specificità, anche se di sensibilità limitata: quest'ultima potrebbe essere imputabile, secondo noi, alla tecnica di esecuzione del prelievo dell'aspirato naso-faringeo ed alla fase della malattia in cui il test viene praticato.

RUOLO DELLA CHLAMYDIA TRACHOMATIS NELLE UVEITI IN ETÀ PEDIATRICA

 GARLASCHI M.C., PIETROGRANDE M.C., DESANA A., COHEN E., CORONA F.,
 BARDARE M.

 CLINICA PEDIATRICA I-Università di Milano
 *LABORATORIO RICERCHE CLINICHE-ICP-Milano

L'uveite è una patologia di raro riscontro in età pediatrica. La forma più frequente è l'uveite anteriore, che si manifesta per lo più associata ad artrite reumatoide infantile (ARI). L'eziologia rimane sconosciuta in circa la metà dei casi, in pochi casi è dimostrata con sicurezza l'eziologia infettiva, in altri casi è sospettata la presenza di un agente infettante (tra i quali la Chlamydia Trachomatis) che scatenava un meccanismo autoimmunitario. Abbiamo sottoposto alla ricerca di Chlamydia Trachomatis (Ct) 4 uveiti, di cui 2 associate ad ARI, che si sono presentate alla nostra osservazione nell'anno 1990.

I risultati sono i seguenti:

NOME	DIAGNOSI	HLA	ANA	Ac anti CHLAMYDIA	IF	COLTURA	
Laura 5a	uveite	A2/w19	1:10	IgG 1:80/160	TO*	++	++
		B13/w30		IgM neg	TNF*	++	++
		DR7/X		IgA neg			
Marco 8a	uveite	A24/32	1:160	IgG 1:320	TO	-	-
		B44/27		IgM 1:20	TNF	-	-
		DR5/X		IgA neg			
Chiara 3a	uveite ARI	A2/25	1:80	IgG 1:40	TO	-	+
		R27/39		IgM neg	TNF	+/-	-
		DR2/w8		IgA neg			
Claxia 6a	uveite ARI	A1/2	1:80/160	IgG 1:40/80	TO	+	+
		DR2/17		IgM neg	TNF	-	-
		DR5/w8		IgA neg			

*TO= tampone oculare; TNF= tampone rinofaringeo

La dimostrazione dell'infezione da Ct (IF, coltura, Ac specifici) non solo nei pazienti ma anche nei genitori testati (Ac presenti 7/7) potrebbe suggerire un ruolo patogenetico della Ct nell'uveite. In soggetti geneticamente predisposti potrebbe essere scatenato dall'infezione un processo autoimmune scovario e cross-reattività tra determinanti antigenici della Ct e antigeni oculari nei più riconosciuti self.

INCIDENZA DELLE INFEZIONI NOSOCOMIALI NEI REPARTI DI PATOLOGIA NEONATALE

Caramia G., Taddei G., Jorini M., Vignini M., Catalani M.P.

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

L'aumentata incidenza delle infezioni nosocomiali costituisce uno dei problemi maggiori dell'Infettivologia moderna in quanto colpisce una popolazione che già in partenza costituisce più facile bersaglio per i germi patogeni. Questo è maggiormente vero nei reparti di Neonatologia e Terapia Intensiva dove l'elevata invasività delle moderne tecniche rianimatorie, l'estrema gravità delle patologie affrontate, l'aumentata sopravvivenza dei pazienti ricoverati e l'uso di farmaci immunodepressori costituiscono elementi che aumentano la percentuale di rischio, peraltro già elevata, di patologie infettive. Per questo motivo già da diversi anni sono in atto vari tentativi per meglio approfondire la problematica epidemiologica delle infezioni nosocomiali, così da poterle affrontare nel più efficace modo possibile. Giova ricordare a questo proposito che per "infezione nosocomiale" si intende, secondo le direttive dettate dal CDC (Center for Disease Control) di Atlanta nel 1976, una infezione manifestata o sospettata dopo 48 ore dal ricovero, oppure già in atto, ma collegabile con una precedente ospedalizzazione. A livello nazionale il più recente studio nel campo delle Infezioni Ospedaliere Neonatali è costituito dalla indagine policentrica realizzata su commissione dell'Istituto Superiore di Sanità in 67 nosocomi italiani (tra i quali anche il nostro) e coordinata dal Centro del Prof. Zunin di Brescia. Nella tab. 1 vengono riportati i dati epidemiologici emersi da tale indagine (svolta dall'Ottobre '88 all'Aprile '89), mettendo a confronto la situazione del reparto di Patologia Neonatale dell'Ospedale "G.Salesi" di Ancona con quella rilevata in ambito nazionale. Come si può vedere i nostri dati percentuali non si discostano di molto da quelli rilevati nel resto d'Italia, anche se il NNIS (National nosocomial infections surveillance) fornisce, per i reparti di Pediatria, valori epidemiologici leggermente inferiori (2,8 - 10,3%). Va però sottolineato che il nostro (come del resto molti degli altri Centri partecipanti all'indagine) è un reparto dove viene effettuata un'assistenza semiintensiva (da qui l'elevata incidenza di procedure invasive) e in cui le madri hanno possibilità di accesso alle culle senza particolari precauzioni: considerato questo aspetto l'interpretazione dei dati va parzialmente ridimensionata dal momento che, per le Terapie Intensive e Semiintensive Neonatali, la frequenza di infezioni ospedaliere indicata in letteratura oscilla tra il 20-30%. Per quanto riguarda le sedi di infezioni nosocomiali (Tab. 2), l'apparato genito urinario risulta nettamente il più colpito, seguito dalle sepsi e, solo nel nostro reparto, dalle affezioni flogistiche del SNC (va precisato a questo proposito che al nostro Centro affluiscono malati provenienti da tutto l'ambito regionale, con la possibilità, quindi,

che patologie infettive da noi diagnosticate dopo le 48 ore di vita fossero in realtà già presenti in precedenza e pertanto non ascrivibili tra quelle nosocomiali). Dai dati sinora esposti appare evidente come sia indispensabile, in neonatologia, una accurata prevenzione igienico-ambientale, unita ad una attenta sorveglianza epidemiologica, per combattere il pericolo incipiente di infezioni ospedaliere. Le norme fondamentali suggerite dal CDC di Atlanta in tal senso possono essere così brevemente riassunte: 1) accurato lavaggio delle mani con prodotti adeguati; 2) isolamento dei pazienti contagiosi; 3) monitoraggio microbiologico; 4) attuazione di continue verifiche epidemiologiche; 5) aggiornamento ed educazione del personale. Studi effettuati a questo proposito (SENIC: Study in the Efficacy of Nosocomial Infection Control) hanno infatti dimostrato che laddove vengano applicati i summenzionati sistemi di sorveglianza, l'incidenza delle infezioni ospedaliere può essere ridotta persino del 30%. Tutto ciò comporta, oltre all'immediato e tangibile risultato per i piccoli pazienti, anche un notevole risparmio in termini di costi per tutta la società: basta infatti pensare che in Italia l'incidenza di infezioni ospedaliere, pediatriche e non, viene stimata intorno alle 500.000/anno, per capire quanto sia importante un'accurata opera di prevenzione prima che di terapia.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Caramia G., Caucci A., Osimani P., Catalani M.P., Jorini M.: Dati preliminari dell'indagine sulla frequenza delle IVU in epoca neonatale presso la Divisione Pediatria-Neonatologia dell'Ospedale "G.Salesi" di Ancona. Atti Congresso "Bambino: Progetto Salute. Traguardi e Prospettive". Ancona 21-22 aprile 1989
- 2) Cruciani M., Bassetti D.: Le infezioni in unità di cura intensiva. Da "Le infezioni nosocomiali da gram positivi", Edizioni Masson Milano 1991
- 3) Cruciani M., Bassetti D.: Infezioni da gram positivi in pediatria. Da "Le infezioni nosocomiali da gram positivi", Edizioni Masson Milano 1991
- 4) Gardner P., Carles D.G.: Infection acquired in a pediatric hospital. *J. Pediatr.* 81, 1205, 1972

	TOT. ITALIA (67 CENTRI)	ANCONA-SALESI
TOTALE CASI STUDIATI	8756	157
N° INFEZIONI COMPLESSIVE	2068	53
N° PZ. CON INF. NOSOCOMIALI	1485	22
% RISP. TOT. CASI STUDIATI	16,9 %	14,01 %
N° INFEZIONI NOSOCOMIALI	1626	26
% RISP. TOT. CASI STUDIATI	18,5 %	19,05 %
% RISP. TOT. INFEZIONI	77,8 %	49 %
N° PROCEDURE INVASIVE	6487	95
% RISP. TOT. CASI STUDIATI	74,1 %	60,85 %
MEDIA PROCEDURE INVASIVE PER SOGETTO	0,74	0,60

Tab. 1

SITO DI INFEZ. NOSOCOMIALI	% DI INFEZIONI NOSOCOMIALI				
	PEDIATRIA/NEONATOL.		TER. INT.N.	TOT. ITALIA	ANCONA SALESI
	NNIS	GARDNER	NISS	(67 CENTRI)	
SANGUE	12	14	22	15,9	15,3
SNC	-	-	3	2,8	19,2
VIE RESP. INF.	13	17	22	4,9	-
VIE URINARIE	8	17	7	25,3	38,4
APP. G. ENTER.	-	-	-	4,3	-
ORL	-	-	-	19,8	3,8
OCCHIO	-	-	-	13,7	3,8
OMBELICO	-	-	-	4,2	-
CUTE	29	11	13	5,8	3,8
ALTRO	38	41	33	3,3	15,7

Tab. 2 - Incidenza delle infezioni nosocomiali nei vari distretti: confronto tra i dati della letteratura e quelli dell'indagine policentrica italiana.

CONFRONTO FRA DIRECTIGEN RSV ED IMMUNOFLOURESCENZA DIRETTA (IF) PER LA DIAGNOSI DI INFEZIONI DA VIRUS RESPIRATORIO SINIZIALE (VRS)

F. Conio, M. C. Carlaschi, F. Rusconi, S. Sideri, R. M. Delle Piane, P. Salice, F. Varotto

Laboratorio di Ricerche Cliniche ICP, Milano; Clinica Pediatrica I e II Università di Milano; Ospedale Regina Elena, Milano

Il VRS è il principale virus responsabile di gravi infezioni respiratorie in pediatria. La possibilità di una diagnosi rapida di infezioni da VRS è importante per: 1) iniziare una terapia antivirale con ribavirina nei casi gravi; 2) limitare l'uso di antibiotici; 3) isolare il paziente diminuendo il rischio di trasmissione nosocomiale dell'infezione. L'isolamento virale e l'IF sono i metodi di scelta per una diagnosi di infezione da VRS; tuttavia essi richiedono tempi lunghi e/o personale esperto. Directigen RSV (Becton Dickinson Microbiologic Systems) è un nuovo metodo immunoenzimatico eseguibile in 15 minuti anche da personale non esperto.

Abbiamo confrontato sensibilità e specificità di Directigen RSV con IF su 95 campioni di aspirato nasofaringeo raccolti in 46 bambini di 15 giorni-3 anni ricoverati con diagnosi di bronchiolite o polmonite nel periodo Dicembre 1990-Aprile 1991. I campioni sono stati raccolti in diversi giorni dal momento del ricovero. L'IF è stata eseguita entro 4 ore dalla raccolta del campione che è stato poi congelato a -70°C. Directigen RSV è stato eseguito dopo 15 giorni - 4 mesi.

Risultati. Tre/55 campioni non erano valutabili e sono stati ripetuti. Il confronto fra Directigen RSV e IF è mostrato in tabella.

Giorno dal ricovero	Directigen+	Directigen-	Directigen+	Directigen-
	IF+	IF+	IF-	IF-
1°- 4° (media 2°)	21	1	1	26
5°- 10° (media 7°)	6	14	0	23

Nei campioni Directigen + e IF + il numero di cellule con inclusioni (indice della carica virale) era di 1-400 (media 102) mentre nei campioni Directigen - e IF +, il numero era di 1-7 (media 2).

Conclusioni: il Directigen RSV ha un'alta specificità (96%) in confronto a IF. La sensibilità è buona (96%) nella fase acuta della malattia, quando la carica virale è elevata, mentre diminuisce sensibilmente solo dopo il 4° giorno di malattia.

LE SALMONELLOSI IN ETA' PEDIATRICA: NOSTRA CASISTICA NEGLI ULTIMI 11 ANNI

Caramia G., °Frontini P., D'Angelo G., Franceschini F., Ruffini E.

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

° Laboratorio Analisi Ospedale Pediatrico "G. Salesi"-Ancona

Le salmonellosi in età pediatrica si presentano con manifestazioni epidemiche o, più comunemente sotto forma endemica, con quadri clinici che possono coinvolgere o tutto l'organismo o solo l'apparato gastroenterico. Nella tabella sotto riportata sono elencate le percentuali di positività per Salmonelle delle coproculture effettuate nel nostro Ospedale negli ultimi 11 anni (in bambini con sintomatologia gastroenterica) suddivise ulteriormente in base ai vari sierotipi.

Culture	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Totale	631	1028	1095	1041	1009	1054	987	1007	1045	1021	1310	1351
Sal. B	23	26	23	25	23	20	15	25	16	36	15	34
Sal. C	2	8	19	7	5	6	2	23	18	18	4	4
Sal. D	5	8	11	4	5	7	6	10	16	10	38	48
Sal. E	1	0	0	4	1	1	3	1	3	2	3	1
Sal. F	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Sal. G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Sal. L	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tot.pos.	31	42	55	40	34	34	26	59	54	66	62	88
%	4,9	4,1	5	3,8	3,4	3,2	2,6	5,8	5,2	6,5	4,7	6,5

Dalla lettura dei dati sopra riportati risulta che nel nostro comprensorio la percentuale di positività per Salmonella sul totale delle coproculture eseguite varia dal 4 al 6,5%. Sembra inoltre che negli ultimi anni ci sia stato un progressivo incremento dei casi di Salmonella D (Es. S. Enteritidis) mentre rimane consistente l'incidenza di quelle di Gruppo B (Es. S. Thypi murium) che peraltro era prevalente nei primi anni 80.

PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (PTI): NOSTRA CASISTICA NEGLI ULTIMI CINQUE ANNI

Caramia G., Franceschini F., D'Angelo G., Gagliardini R., Osimani P.

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

Nella tabella abbiamo riportato le caratteristiche salienti di 16 casi di PTI da noi diagnosticati negli ultimi 4 anni.

Paziente	Ac anti virus	Farmaci	n° piastr. esordio	Ac anti IgG tot.	Ac anti IgG	Ac anti IgM
87.RAa8	neg	neg	4000	pos	pos	neg
87.MCa3	neg	neg	10000	neg	neg	neg
88.CMa10	neg	sulfamid.	4000	pos	pos	neg
89.FGa7	morbillo	neg	6000	pos	pos	neg
89.MBa6	neg	sulfamid.	10000	pos	pos	neg
89.PAa5	rosolia	neg	8000	neg	neg	neg
89.LEa4	varicella	neg	12000	neg	neg	neg
89.GMa14	EBV	neg	8000	pos	pos	neg
89.GMa6	neg	fenspiride	5000	pos	pos	neg
90.MMa5	neg	neg	8000	neg	neg	neg
90.SGa8	neg	neg	4000	neg	neg	neg
90.BEa6	EBV	neg	7000	neg	neg	neg
90.DLa13	rosolia	neg	3000	pos	pos	neg
90.GLa8	neg	neg	4000	neg	neg	neg
90.SSa4	neg	procateterolo	4000	pos	pos	neg
90.DMa6	neg	neg	5000	pos	pos	neg

Tutti i casi da noi studiati (tranne uno) avevano all'esordio un n° di piastrine per mm³ inferiore o uguale a 10000; in 4 casi (25%) è stata ben documentata l'eziologia da farmaci (1 caso da procateterolo, 1 caso da fenspiride, 2 casi da sulfamidici). In altri 6 casi (37%) è stato accertato un movimento anticorpale recente (IgM) per rosolia (2 casi), morbillo (1 caso), varicella (1 caso), EBV (1 caso). Negli altri casi non è stato possibile accertare la specifica eziologia. Come si evince dalla lettura delle ultime 3 colonne nella maggior parte dei casi da noi osservati è stata dimostrata la presenza nel siero di anticorpi anti-piastrine della serie anti-IgG totali e anti IgG.

IMMUNOGLOBULINE ANTI-Rh (D) NEL N. DI MRLIICP:
LA TEORIA DEL BERSAGLIO INNOCENTE.

Maddaloni D., Grassi R., Gregorini S., Polzonetti P.,
Deales A., Praecussini M.

Divisione di Pediatria-Capedale "E.Profili" Fabriano (AN)

A.S., maschio, 9 anni, gruppo sanguigno B Rh + , veniva a ricovero nella nostra divisione per la prima volta nel marzo 1986 per la comparsa di porpora trombocitopenica dopo un episodio di faringotonsillite febbrile. Veniva sottoposto a terapia corticosteroidica con buon risultato.

Fel giugno 1990 giungeva di nuovo alla nostra osservazione per la presenza di ecchimosi agli arti inferiori e ai glutei. Gli esami evidenziavano una trombocitopenia severa ($PLT=6000/mm^3$); alla mielobiopsia la serie megacarioblastica si mostrava riccamente rappresentata con normali aspetti maturativi, le serie eritroide e mieloide normorappresentate e normomaturanti. Iniziava un primo ciclo di trattamento con 6-metil-prednisolone (2 mg/kg/die), con rapido ma transitorio incremento delle PLT, seguito perciò da un secondo ciclo corticosteroidico con miglioramento temporaneo della trombocitopenia. Per tale motivo il b. veniva sottoposto successivamente ad infusione e.v. di Ig intere ad alte dosi (400 mg/kg/die) per 5 gg. con risultato deludente (incremento di brevissima durata). Ad un ulteriore trattamento cortisonico il pz. s'è mostrato refrattario. Prima di considerare una eventuale splenectomia sono state somministrate Ig specifiche anti-Rh (D) alla dose di 50 mg/kg/die i.m. per 3 gg. consecutivi, ottenendo una risposta buona-eccellente con un incremento fino a 215000 PLT. Da 5 mesi il pz. riceve una dose di rinforzo settimanale, mostrando un'emolisi compensata e mantenendo un numero di PLT ad un livello di sicurezza emostatica ($> 50000/mm^3$).

Le conoscenze attuali sulle Ig anti-Rh (D) permettono di ipotizzare che gli eritrociti, rivestiti dalle stesse, interagiscano con i macrofagi "distringendoli" dalle PLT rivestite di anticorpi antipiastrinici. Tale trattamento, scevro da inconvenienti e poco costoso è risultato a noi utile nel differire la splenectomia e pertanto degno di interesse speculativo e pratico.

DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO DI EMOGLOBINOPATIA HbC/HbS.

Di Pillo S., D'Amario C., D'Errico S., Campeggia B., Zappalorto D., Tucci E., Menè S..

DIVISIONE DI PEDIATRIA E LABORATORIO DI ANALISI CHIMICO-CLINICHE E MICROBIOLOGICHE OSPEDALE G. BERNABEO - ULSS ORTONA (CHIETI) ¹WK

Una bambina di un anno e mezzo originaria di S.Domingo e di razza creola giunge casualmente alla nostra osservazione per enterite febbrile ed infezione delle vie urinarie. All'esame obiettivo la bambina presentava solamente una lieve splenomegalia. L'accrescimento staturò-ponderale era nella norma, così pure lo sviluppo psicomotorio. Tra gli esami eseguiti abbiamo riscontrato: urino-coltura positiva per E. Coli (10^5); Hb nei limiti inferiori (11,8 gr/dl); MCV basso (69μ); HCT 35%; GR. nella norma; Sidere-mia, ferricinemia e piombemia nella norma; sangue occulto fecale negativo. Per tale motivo è stata richiesta l'elettroforesi dell'HB e successivamente lo studio cromatografico con tecnica HPLC che ha rilevato: aumento dell'HbC (30%), riduzione dell'HbA₀ (54%), presen-za di HbS (2,5%), HbA₂ nella norma. In possesso di tali dati siamo stati in grado di fare diagnosi di condizione di doppia eterozigosi per HbC/HbS. Tale situazione ematologica era presente anche nella madre. La suddetta alterazione infatti ha una prevalenza del 2-3% nella razza negra statunitense ed alcuni casi sono stati segnalati anche in Italia (Campania e Sicilia). L'alterazione dell'HbC deriva dalla sostituzione di una lisina al posto dell'acido glutammico nella posizione 6 della catena polipeptidica β , mentre nella HbS l'acido glutammico in posizione 6 della stessa catena è sostituito dalla valina. Anche se la nostra piccola paziente era asintomatica, solitamente gli individui portatori di tale genotipo, possono presentare: splenomegalia (60%), epatomegalia (40%), dolori articolari migranti, dolori ossei toracici e lombari, ematuria, dispnea per microinfarti polmonari, priapismo ed ulcere agli arti inferiori nell'adulto, complicanze a carico della vascolarizzazione cerebrale ed in corso di gravidanza. Lo striscio periferico può mostrare: eri-trociti a bersaglio con poche cellule a falce, eritrociti contenenti cristalli scuri di Hb di forma piramidale o arrotondata nei preparati a fresco, MCV normale o lievemente ridotto. La prognosi è solitamente benigna se confrontata a quella della anemia falciforme. La terapia è sintomatica e solo in rari casi di spleno-

megalia massiva è indicata la splenectomia. In conclusione, in base alle conoscenze acquisite, noi affermiamo che il nostro scopo deve essere principalmente quello di individuare precocemente i portatori di tale genotipo, evenienza ormai non più così rara per le continue immigrazioni di popolazioni africane e sudamericane, in modo da prevenire una eventuale omozigosi soprattutto per l'anemia falciforme dal momento che la condizione di omozigosi per HbC presenta una prognosi benigna.

LA PATOLOGIA ARTICOLARE DI PIU' COMUNE RISCOSTRO NEL BAMBINO : RIVISIONE DELLA CASISTICA DEGLI ULTIMI CINQUE ANNI.

P.Ravaglia, F.Lattanzi, E.Luniew, A.G.Nami, A.M.Giacchetta, G.Rossi
+ A.Nobilini

Ospedale dei bambini "G.Salesi" Ancona Divisione di Ortopedia-Traumatologia
+ Ospedale dei bambini "G.Salesi" Ancona Divisione di Podiatria-Neonatologia

Essendo la patologia articolare frequente in età pediatrica e responsabile di una discreta percentuale di ricoveri nei reparti di ortopedia, gli AA ritengono utile riferire la loro esperienza personale sui problemi diagnostici. Lo studio analizza i ricoveri dal 1/1/1986 al 31/12/1990 : in tale periodo la patologia articolare, escludendo la patologia traumatica e dei menischi, ha rappresentato il 6,4 % dei nuovi ricoveri presso la Divisione di Ortopedia del Salesi. La casistica comprende 132 pazienti che all'esordio della sintomatologia avevano età compresa tra 1 e 14 anni (età media 7,1 anni), 86 di sesso maschile, 46 di sesso femminile. L'articolazione più frequentemente colpita è risultata l'articolazione coxo-femorale : 101 casi (76,5 %). I restanti casi riguardavano il ginocchio: 24 pazienti (18,2 %), l'articolazione tibio-tarsica: 4 pazienti (3 %) e la scapolo-omerale: 2 pazienti (1,5 %). In 1 caso si avevano poliartralgie diffuse agli arti inferiori.

Le patologie rappresentate sono state, in ordine di frequenza:

- 1) artrosinovite transiente (o artrite acuta asettica): 70 casi = 53 %,
- 2) osteocondrosi dell'anca (o malattia di Legg Calvé Perthes): 13 casi = 9,9 %,
- 3) artrite reumatoide infantile (ARI): 12 casi = 8,3 %,
- 4) artrite settica: 9 casi = 6,8 %,
- 5) epifisiolisi-precipifisiolisi: 7 casi = 5,3 %,
- 6) osteocondrite dissecante: 5 casi = 3,8 %,
- 7) patologie paraarticolari (borsite): 5 casi = 3,8 %,
- 8) artrite reattiva: 4 casi = 3 %,
- 9) artralgie di n.d.d. : 3 casi = 2,3 %,
- 10) malattia reumatica (MR): 2 casi = 1,5 %,
- 11) condrolisi : 2 casi = 1,5 %,
- 12) coxite tubercolare: 1 caso = 0,8 %.

Per quanto riguarda l'incidenza per età la patologia più frequente, l'artrosinovite transiente, ha interessato più spesso bambini della III (55,7 %) e della II infanzia (34,3 %), mentre soltanto nel 10 % dei casi bambini della I infanzia.

I 13 casi di Perthes riguardavano pazienti di età compresa fra 3 e 10 anni, mentre tutti i pazienti affetti da epifisiolisi avevano età prepubere, in accordo con l'incidenza cronologica delle due malattie riportata in letteratura.

Il sesso più rappresentato è risultato quello maschile, essendo i maschi i più colpiti sia nell'artrosinovite (72,9 %) che nel Perthes (60,2 %). Nella ARI la prevalenza è

stata invece femminile, con un rapporto M/F = 1/4,5. Tutti i casi appartenevano alla forma monarticolare con localizzazione al ginocchio nel 63,3% dei casi, all'anca nel 27,3% ed alla tibio-tarsica nel 9,1%. Dei piccoli pazienti 8 erano femmine di età minore di 6 aa (di cui 2 FAN positive), 2 erano maschi di età maggiore di 8 anni (di cui 1 HLA B 27 positivo).

La sintomatologia di esordio è stata caratterizzata da:

- dolore (76,5%)
 - limitazione funzionale (blocco o semiblocco) (58,3%)
 - tumefazione (12,1%)
 - febbre (10,6% : soprattutto nelle forme settiche, nelle borsiti e nella MR)
 - versamento (10,6%)
 - segni locali di infiammazione: rubor, calor (3,8% : prevalentemente nelle artriti settiche, reumatiche, reumatoidi e nelle borsiti).
- Sintomi extraarticolari erano presenti in un limitato numero di bambini, spesso in rapporto con le forme reattive: anoressia in 1 caso, vomito e diarrea in 2, otite in 3, sinusite in 2 e tonsillite acuta purdenta in 3 casi.

La sintomatologia durava: da 1 giorno nel 26,5%, da 2-5 giorni nel 28,8%, da più di 5 giorni nel 18,9%. Nel 15,2% dei casi invece la sintomatologia era iniziata più di 1 mese prima e nel 10,6% più di 3 mesi prima. In 16 pz. già in passato si erano avuti sintomi analoghi: la diagnosi nella maggior parte di questi casi è stata di ARI, Perthes o epifisiolisi.

Per quanto riguarda i dati di laboratorio, si è avuto un aumento degli indici di flogosi in 46 pazienti. Nelle ARI essi risultavano solo modestamente aumentati, mentre costantemente elevate erano le IgG. Nella MR, nelle artriti settiche e nelle borsiti l'aumento era invece notevole e, per quanto riguarda le ultime due affezioni, soprattutto a carico della PCR. Il movimento flogistico si è verificato anche nell'11,4% delle artrosinoviti ed è stato messo in relazione con una delle possibili ipotesi eziologiche della malattia, quella virale. Gli indici di flogosi dunque, associati all'esame clinico, sono risultati indicativi per una prima distinzione tra forme infiammatorie e non.

La ricerca dei FAN è risultata positiva in 4 pazienti affetti da ARI, mentre il RT in un solo caso. La sierologia, utilizzata nei casi di artrite perdurante da più di 2 settimane, non ha permesso in nessun caso di orientare la diagnosi eziologica. Per quanto riguarda le ricerche culturali, il tampone faringeo ha evidenziato lo Streptococco β emolitico di gruppo A nei 2 casi di MR e nelle artriti reattive.

Molto indicativi dal punto di vista diagnostico sono stati gli esami strumentali.

- L'ecografia ha evidenziato la presenza di versamento in 18 casi di artrosinovite trattate (25,7%), in 2 casi di ARI e in 2 di morbo di Perthes.
- L'RX è risultata determinante per la diagnosi di Perthes, coxite specifica, epifisiolisi e condrolisi nel 91% dei casi.
- La scintigrafia con Ga 67 è risultata positiva in 6 casi di ARI (51,6%) e in 13 di artrosinovite (18,6%).
- La scintigrafia con Tc 99 ha convalidato la diagnosi di Perthes nell'84,6% dei pazienti.

In 2 soli pazienti è stato necessario effettuare una TAC (1 condrolisi ed 1 epifisiolisi) mentre in 1 la RMN (epifisiolisi).

Inoltre in 12 bambini che presentavano cospicuo versamento è stata eseguita artrocentesi, che è risultata positiva per essudato in 5 soggetti affetti da ARI, francamente purulenta in 4 con artrite settica e negativa (=trasudato) nei 3 casi di artrosinovite transiente. In 4 pazienti affetti da forme croniche è stata infine eseguita artroscopia + biopsia, confermando in 3 la diagnosi di ARI, in 1 di coxite tubercolare.

Per quanto riguarda il trattamento di queste patologie, esso è stato prevalentemente conservativo, affidato a terapia medica, ortopedica e FKT.

Soltanto nel 30,7 % dei Perthes e nel 100 % delle epifisiolisi è stato necessario il trattamento chirurgico complementare.

In quanto sopraddetto emerge che la diagnosi della patologia articolare in età evolutiva non può essere confinata al solo criterio clinico e radiografico, ma richiede costantemente la valutazione di segni biologici e strumentali più approfonditi. Infatti la clinica e la radiologia convenzionale non sono sufficienti da sole a porre una corretta ID tra patologie articolari diverse, al loro esordio.

Pertanto gli AA consigliamo, per aggirare le insidie diagnostiche, di applicare un ampio protocollo clinico, biologico e strumentale.

TRATTAMENTO CON ERITROPOIETINA NELL'ANEMIA ASSOCIATA AD ARTRITE REUMATOIDE INFANTILE

MAZARESE M., CORONA F., TULIPANO C., FURIA M., MONTINI G*, COHEN E., BARDARE M.

Clinica Pediatrica I, Università di Milano, via Comenda 9, 20122 Milano

* Clinica Pediatrica I, Università di Padova, via Giustiniani 3, 35128 Padova

La gravità dell'anemia che accompagna l'artrite reumatoide infantile (ARI) può talvolta porre seri problemi terapeutici. Il basso livello di eritropoietina riscontrato nelle forme di artrite reumatoide dell'adulto, che potrebbe essere considerato uno dei fattori eziologici, ci ha indotto a valutare tale parametro in 3 pazienti affetti da ARI con anemia grave e refrattaria alle usuali terapie. In particolare 2 bambini erano affetti da ARI ad esordio sistemico con evoluzione poliarticolare ed 1 da ARI ad esordio poliarticolare. L'età media era di 5 anni e 1/12 (range compreso tra 3 anni e 5/12 e 7 anni), con durata media di malattia di 3 anni e 6/12 (range 2 anni e 5/12 - 5 anni). Il valore medio di eritropoietina è risultato di 36,6 mU/ml (range 20,8 - 51 mU/ml), basso in rapporto al grado di anemia (Hb valore medio di 8,4 g%, range compreso tra 7,6 - 8,9 g%). Per tale motivo abbiamo somministrato eritropoietina da DNA ricombinante alla dose di 100 U/Kg sottocute per 3 volte alla settimana. I pazienti erano tutti in fase di attività di malattia e i farmaci (FANS, corticosteroidi, immunoglobuline endovena ad alte dosi) e le relative dosi ad essi somministrati erano costanti da almeno 6 mesi. I risultati ottenuti sono riassunti nella tabella seguente:

Hb (g%)	Ht (%)	GR (M/mc)	Sideremia (mcg/dl)
Tempi	Tempi	Tempi	Tempi
0 - 2 - 4	0 - 2 - 4	0 - 2 - 4	0 - 2 - 4
1°) 7,6 7,9 11,5	25,7 26,6 37,9	4,45 4,66 5,85	13 17 17
2°) 8,9 11,3 17,8	27,8 33,9 53,7	4,06 5,17 7,11	33 26 92
3°) 8,8 11,7	28,6 36,5	4,84 5,49	31 26

Ad un follow up di 2 mesi, i livelli emoglobinemici si sono alzati nel 2° e 3° paziente, mentre il mancato incremento nel 1° ci ha indotto a raddoppiare la dose di eritropoietina con risultati soddisfacenti ad un follow up di 4 mesi. Nel 2° paziente l'incremento di Hb al quarto mese ci ha indotto ad interrompere il trattamento. Non abbiamo registrato alcun effetto collaterale durante tale terapia. Pur trattandosi di una casistica esigua e che necessita pertanto di ulteriori conferme, l'eritropoietina appare essere un valido approccio terapeutico all'anemia che si accompagna all'artrite reumatoide e che non risponde alle usuali terapie.

TERAPIA CON METHOTREXATE NELL'ARTRITE REUMATOIDE INFANTILE: VALUTAZIONE DEI PARAMETRI CLINICI E DI LABORATORIO.

M.G. Rognoni, F. Corona, I. Zanotti, R. Cimaz, E. Cohen, M. Bardare.

Clinica Pediatrica I, Università di Milano, via Commenda 9, 20122 Milano

L'impiego del Methotrexate a basse dosi nella terapia dell'artrite reumatoide dell'adulto ha fatto registrare notevoli successi, così che il farmaco è stato poi ampiamente usato nei bambini, anche in considerazione dell'assenza dei gravi effetti collaterali legati alle alte dosi. Sono entrati nel nostro studio 22 soggetti (15 F e 7 M) di età compresa tra 2 anni e 7/12 e 18 anni (media 10 anni e 2/12 \pm 4 anni e 6/12) affetti da poliartrite reumatoide. La durata media di malattia era di 5 anni e 5/12 \pm 4 anni e 5/12. L'esordio di malattia è stato sistemico in 7 casi (3 F e 4 M), pauciarticolare in 5 (4 F e 1 M) e poliarticolare in 10 (8 F e 2 M). La dose da noi utilizzata è stata pari a 10 mg./mq sup. corp. i.m. con controlli clinici (entità del dolore, rigidità mattutina ed obiettività articolare), biochimici (valutazione della crasi ematica, della funzionalità epatica e renale, degli indici infiammatori e dei parametri immunologici) e strumentali (ECG, RXgrafia del torace, ecografia addominale) al tempo 0, al primo mese e successivamente a scadenza trimestrale. Il trattamento è stato ben tollerato da tutti i pazienti eccetto due. Nel primo bambino, in corrispondenza della 15^a somministrazione si è dovuta interrompere la terapia per la comparsa di interstiziopatia polmonare, nella seconda paziente è stato necessario ridurre il dosaggio per innalzamento delle transaminasi, peraltro prontamente normalizzate.

I risultati da noi ottenuti, anche se al momento attuale solo 5 bambini hanno raggiunto un follow up di un anno, possono essere considerati soddisfacenti. In particolare abbiamo osservato una significativa riduzione della rigidità mattutina e dell'entità del dolore già al primo mese. Anche i parametri ematochimici si sono modificati, in particolare significativamente si sono ridotte la VES al sesto mese di terapia, le gammaglobuline totali e le IgG al nono mese. I risultati ottenuti confermano, in accordo ai dati della letteratura, l'efficace azione antiinfiammatoria del Methotrexate nelle poliartriti reumatoidi infantili. Rimane aperto il problema della durata del trattamento e della persistenza o meno dei miglioramenti ottenuti.

IMMUNOGLOBULINE PER VIA ENDOVENOSA AD ALTE DOSI NELL'ARTRITE REUMATOIDE INFANTILE:
FOLLOW UP IN 6 CASI

Mazaresse M., Corona F., De Vio M., Bonfanti C., Cohen E., Bardare M.

Clinica Pediatrica I, Università di Milano, via Comenda 9, 20122 Milano.

In campo pediatrico, in casi ben selezionati e non responders alle convenzionali terapie, è stato proposto l'impiego delle immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) ad alte dosi nell'artrite reumatoide infantile (ARI). I trials tuttora in corso hanno fatto registrare qualche successo, anche se altri studi possibilmente controllati sono necessari per confermare l'utilità di questo trattamento. Il nostro studio che fa parte di un trial multicentrico, comprende 6 bambini (4 F e 2 M) di età compresa fra 3 anni e 3/12 e 14 anni e 3/12 (media 6 anni e 3/12 \pm 3 anni e 2/12) affetti da ARI ad esordio sistemico (durata media di malattia di 2 anni e 6/12 \pm 1 anno) non responders alle usuali terapie o corticoidi dipendenti. I bambini in terapia con FNS e steroidi (4 casi) o con FNS (2 casi) a dosi costanti da almeno 3 mesi sono stati trattati secondo il seguente protocollo: 400 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi 1 volta al mese per 3 cicli seguiti dalla stessa dose mensile per 1 solo giorno. Oltre all'obiettività clinica (febbre, rash, intensità ed estensione dell'artrite) sono stati valutati gli indici infiammatori e i parametri immunologici all'inizio del trattamento e successivamente a scadenza trimestrale. I risultati da noi ottenuti ad un follow up di 9 mesi possono essere considerati soddisfacenti e conformi a quanto preliminarmente riportato in letteratura. Abbiamo infatti osservato una parallela risoluzione della febbre e del rash in 5 casi su 6 al 3° mese e in 6 su 6 al 6° e al 9° mese. L'interessamento articolare invece non ha mostrato miglioramenti degni di nota. Per quanto riguarda i parametri biochimici abbiamo registrato significative riduzioni degli indici di flogosi: in particolare la VES e la PCR si sono significativamente ridotte al 6° mese e le piastrine al 9° mese. In nessun caso si sono verificati effetti collaterali di rilievo e/o una sieroconversione per epatite o HIV. E' stato inoltre possibile uno scalo della terapia steroidea in 2 dei 4 pazienti in tale trattamento. Il trial tuttora in corso e l'esiguo numero dei pazienti non ci permettono al momento attuale di trarre definitive conclusioni sulla validità delle IVIG. La scomparsa tuttavia della febbre, del rash e la riduzione significativa degli indici di flogosi sono dati a favore di questo trattamento che potrà essere preso in considerazione nelle forme di ARI ad esordio sistemico non responders agli abituali protocolli terapeutici.

TRATTAMENTO CON ALTISSIME DOSI DI IMMUNOGLOBULINE E.V. DELLA S. DI KAWASAKI

R.Diagini, E.Migali, A.R.Fifi, D.Mariotti*

U.O. Pediatria USL 23 Arezzo

*U.O. Laboratorio Analisi USL 23 Arezzo

Caso clinico:A.B.,n.12.4.989.Da circa 10 gg.febbre elevata,insensibile agli antipiretici;congiuntivite non secretiva,esantema polimorfo al tronco,edema duro mani e piedi,iperemia del faringe,lingua a "lampone", iperplasia linfoghiandolare sottomandibolare.Presenza di aumento elevato delle proteine della fase acuta;VES 120; pistrinosi($> 1.000.000$). Viene posta diagnosi di S.Kawasaki a rischio elevato.Si pratica terapia Persantin 2 mg/Kg. Aspirina 40 mg/Kg. Ig. e.v. 1gr/Kg.

Quadro linfocitario ematico valutato con la tecnica di citometria a flusso su pannello di Mab.1)vistosa deficienza dei linfociti T totali (CD3=48.0%-v.r.68,3+5,5%);2) aumento dei linfociti T attivati (CD3+/HLA-DR+=10.9%);3)nessuna variazione a carico dei linfociti T helper totali (CDA=37.2%-v.r.34,9+3,9%);4)netta diminuzione dei linfociti T citotossici/soppressori(CDE=13.1%-v.r.27.1+4.5%);5)rappporto CD4/CD8 nettamente aumentato (=2.8);6)marcato incremento dei linfociti "attivi"esprimenti il recettore per l'interleuchina 2(IL-2R) sulla superficie cellulare(CD25=30.1%);7)intensa espansione della sottopopolazione linfocitaria con caratteristiche fenotipiche B(CD20=35,5%-v.r.15.9+4,3%).Il quadro linfocitario a distanza di 4 giorni dalla somministrazione di Ig e.v. e ASA era nettamente modificato con normalizzazione dei linfociti T totali circolanti(CD3=58,8%) e dei linfociti T attivati (CD3+/HLA-DR+=5.4%).Questa normalizzazione era confermata da un successivo controllo(a circa 15 giorni dalla somministrazione delle Ig). In conclusione si può confermare che anomalità del sistema immunitario,indipendentemente dalla "lesione primaria"scatenante sono coinvolte nella patogenesi della malattia di Kawasaki.Un'attivazione delle cellule endoteliali vascolari,mediata da citochine, associata all'espressione di"nuovi antigeni"sulle cellule endoteliali potrebbe innescare una risposta immune umorale(Ab citotossici)e cellulare(presenza massiva di linfociti T e B attivati)con produzione di differenti combinazioni di citochine(IL-1,TNF,INF).La somministrazione di ASA e alte dosi di Ig(gr.1/Kg.)sembra indurre in prima istanza un drastico calo nel numero dei "linfociti attivati"(abbassamento di CD25 di 10 volte circa) ed una riduzione nella secrezione di citochine.

IMPIEGO DELLE IMMUNOGLOBULINE E.V. NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI GUILLAIN-BARRE'

R.Biagini, R.Tignani

U.O. Pediatria USL 23 Arezzo

Il caso: L.D. aa. 11, maschio. Ricoverato perché presenta da una settimana parestesie alle mani, piedi, lingua e, da qualche giorno, dolore agli arti inf., disфонia, disfagia, impossibilità alla deambulazione. Sulla base del quadro clinico, del liquor ed EMG, viene posta diagnosi di poliradicolo nevrite di G.B. Soprraggiunge un progressivo aggravamento della funzione respiratoria per cui viene trasferito in Rep. di Rianimazione e qui sottoposto a respirazione assistita ed alimentazione parenterale. Sottoposto a 3 consecutive applicazioni di plasmaferesi, non si osserva miglioramento soddisfacente, per cui si procede alla somministrazione e.v. di Ig. (5 somministrazioni di 350 mg/Kg/die). Si assiste a rapida e completa remissione dei sintomi più gravi. Viene dimesso dopo 18 giorni complessivi di degenza. È giudicato guarito dopo 10 settimane dall'esordio. Discussione. In periodi recenti la terapia con Ig e.v. ha trovato applicazione, con successo, in alcune malattie ritenute a patogenesi immunitaria, come la P.T.I. e la S. di Kawasaki. L'azione delle Ig e.v. nelle malattie autoimmuni non è chiara, ma è probabilmente legata alla riduzione della concentrazione di autoanticorpi patogeni (es. antimielina) o forse, poiché la maggior parte dei casi di S. di G.B. è preceduta da una infezione (virale? batterica?), le Ig. e.v. forniscono al paziente anticorpi neutralizzanti o antitossine. Nel Gennaio 1990, un mese dopo l'impiego la nostra osservazione, venivano descritti, in un lavoro di Shahar et al., 3 casi (di cui 1 con strette similitudini per gravità con il ns.) trattati con Ig e.v., senza ricorso alla plasmaferesi. Veniva in tutti e 3 i casi enfatizzata una drammatica, rapida e duratura risposta al trattamento. Nel ns. caso la plasmaferesi, contrariamente ad altre segnalazioni, non ha sortito un effetto clinico rilevante; si è assistito invece ad una importante remissione della sintomatologia dopo le prime somministrazioni di Ig. La ns. esperienza conferma le osservazioni di Shahar e questi dati incoraggiano, a ns. giudizio, ad un uso razionale più frequente (riservato ai casi più impegnativi, per il costo elevato) delle Ig. e.v. nella S. di Guillain-Barre'. L'acquisizione di maggiori dati potrebbe definitivamente autorizzare l'impiego della immunoterapia in questa Sindrome.

IPOGAMMAGLOBULINEMIA CON ASSENZA DI LINFOCITI B :DESCRIZIONE DI DUE CASI CON ESORDIO TARDIVO

Venturi M.C., Guarneri D., Provesi G.P., Cajani M.R.,
Pietrogrande M.C.,

Clinica Pediatrica I dell' Università degli Studi di Milano

L'assenza o marcata riduzione di tutte le immunoglobuline con assenza dei linfociti B circolanti fa porre la diagnosi di ipogammaglobulinemia congenita. L'esordio di episodi infettivi gravi e' generalmente precoce, al quinto-sesto mese di vita, quando le IgG di origine materna si abbassano. I due casi da noi descritti sono atipici in quanto l'esordio della sintomatologia e la diagnosi sono stati tardivi. Nel primo caso, G.A., la diagnosi e' avvenuta a 2 anni e 8 mesi di vita, casualmente, con il riscontro di bassissimi valori di tutte le immunoglobuline (IgG:15 mg%, IgA:5 mg%, IgM:6 mg%) eccettuate le IgE (11 U/l) e assenza dei linfociti B (CD19=0,1%).

Questo bambino, la cui anamnesi familiare e' negativa, non aveva mai presentato infezioni, mentre erano comparsi piu' volte sintomi cutanei descritti come eczema o orticaria. Sottoposto a terapia sostitutiva con Ig endovena alla dose di 400 mg/kg ogni mese, il paziente ha oggi sette anni, non ha mai presentato infezioni gravi e ha avuto un normale accrescimento staturponderale. Il secondo caso, G.G., giunto alla nostra osservazione all'eta' di sette anni, aveva presentato il primo episodio infettivo (meningite meningococcica) a tre anni, risoltosi con trattamento antibiotico. Un fratello del paziente era morto a due anni per polmonite lobare con pleurite. La diagnosi di ipogammaglobulinemia congenita era stata posta un anno dopo durante il ricovero per broncopolmonite con pleurite. Anche in questo caso oltre alle immunoglobuline (IgG:14mg%, IgA:7 mg%, IgM:5 mg%) sono assenti i linfociti B circolanti (CD19=0). La terapia con Ig e.v. alla dose di 400 mg/kg ogni mese, iniziata con regolarita' all'eta' di 5 anni non ha impedito l'instaurarsi di una broncopneumopatia cronica; tuttavia la crescita staturponderale e le condizioni generali anche in questo caso sono ottime. Nelle ipogammaglobulinemie congenite e' pertanto possibile un esordio tardivo. La precocita' della diagnosi e quindi della terapia sostitutiva sono comunque essenziali per impedire l'instaurarsi della broncopneumopatia cronica.

EOSINOFILI ED IGE NELLA PREDISPOSIZIONE ALL'ATOPIA: UNA CONCORDANZA DA DIMOSTRARE

*GUERRINI D., *CASTELLINI R., * BRANDI S., * INDRACCOLO S. R.
*Divisione Pediatria U.S.L.20 Camerino
*Universita' degli Studi di Roma "La Sapienza" Scuola
Autonoma di Ostetricia di Camerino

Una possibilità di predire con accuratezza quali bambini manifesteranno malattie allergiche è data dal dosaggio delle IgE nel sangue del cordone ombelicale(1). Le IgE non passano la placenta, ma sono sintetizzate dal feto a partire dalla 11^a settimana di gestazione e sono fisiologicamente presenti, in tracce, nel neonato. Nel sangue del cordone i livelli di IgE sono infinitesimali ed è indispensabile utilizzare tecniche molto sensibili e costose capaci di evidenziare tali concentrazioni. Esiste infatti un rapporto di proporzionalità diretta tra i livelli di IgE del cordone e probabilità-precocità di insorgenza di manifestazioni allergiche. Risultati predittivi ancora più attendibili si ottengono quando vengano valutati insieme anamnesi familiare positiva per atopia ed IgE cordonali(2). Considerando che la patologia allergica ricorre con frequenza sempre maggiore, abbiamo voluto valutare la possibilità di utilizzo di un altro marker di atopia, con requisiti di attendibilità, di facile esecuzione e di basso costo. Si è indagato quindi sulla correlazione possibile tra livelli di IgE del funicolo e eosinofilia da striscio periferico di sangue(3).

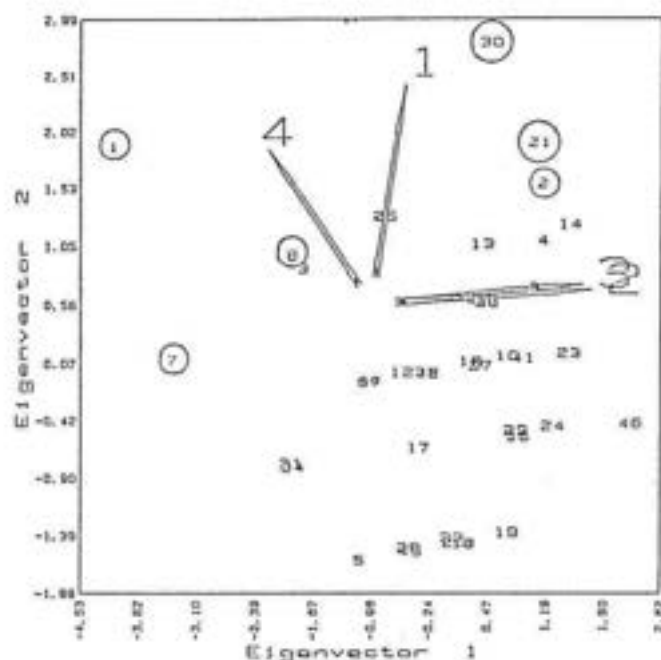
MATERIALI E METODI

Sono stati presi in considerazione 46 neonati sui quali è stato effettuato un prelievo sul funicolo per la valutazione delle IgE, correlato con l'effettuazione di strisci di sangue periferico, colorati con il metodo di May-Grunwald, per la ricerca di cellule eosinofile. La successiva elaborazione dei dati è stata fatta valutando 4 variabili: eosinofilia in prima, terza, settima giornata e concentrazione IgE. Abbiamo considerato significativi valori maggiori o uguali a 4 cellule eosinofile per cento cellule della serie bianca e diviso in due categorie i valori IgE: minori di 0,5 UI/ml, 40 casi, e maggiori di 0,5 UI/ml, 6 casi. È stata utilizzata una tecnica di analisi statistica elaborata presso il "Centro di Calcolo dell'Università di Camerino", la quale si propone di ridurre la dimensionalità del campione, rendendo con ciò apprezzabili separazioni difficilmente visibili in uno spazio multidimensionale.

RISULTATI E CONCLUSIONI

Dall'analisi della elaborazione effettuata (vedi grafico) risulta che la separazione sarebbe visibilmente accettabile e che le variabili 4 ed 1 sono significativamente correlate. Possiamo quindi concludere che alti valori di IgE cordonali sono associati ad eosinofilia periferica in prima giornata di vita, anche se non è vero il contrario, in quanto si è visto come 4 o più eosinofili per cento siano presenti in circa il 60% degli strisci effettuati in prima giornata.

Alla luce di ciò la conta degli eosinofili su striscio di sangue periferico non può sostituire la determinazione dei livelli di IgE nel cordone ombelicale, discriminante, insieme all'anamnesi familiare positiva, ad evidenziare i bambini predisposti alla Atopia.



VETTORE 1 : EOSINOFILIA 1° GIORNATA
 VETTORE 2 : EOSINOFILIA 2° GIORNATA
 VETTORE 3 : EOSINOFILIA 7° GIORNATA
 VETTORE 4 : IgE CORDONE OMBELICALE

I numeri cerchiati corrispondono ai bambini con valore di IgE maggiore di 0.5 U.I./ml.

BIBLIOGRAFIA

- (1) CRONER S., KJELLMAN N.I.-M.: "Predictor of atopic diseases: cord blood IgE and month of birth" ALLERGY 41:68-71, 1986
- (2) LEBOWITZ M.D., BARBEE R., BURROWS B.: "Family concordance of IgE, atopy and disease" J. ALLERGY CLIN. IMM. 73 1984
- (3) CAPRONI M et coll.: "Role of IgE receptors in effector function of human eosinophils" J. IMMUNOLOGY 132 January 1984.

IPOGAMMAGLOBULINEMIA COMUNE VARIABILE: DESCRIZIONE DI UN CASO

CARMI G. , JORINI M., TADDEI G., BARTOLUCCI M.A., OSIMANI P.

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

Tra i difetti immunitari in età pediatrica l'ipogammaglobulinemia comune variabile, pur nella sua relativa rarità, rappresenta, dopo il deficit isolato di IgA, una delle forme di più frequente riscontro. Sotto questo termine vanno raggruppate tutta una serie abbastanza eterogenea di sindromi (che probabilmente in futuro costituiranno entità patologiche classificate a parte), in genere non ereditarie, caratterizzate da una riduzione della concentrazione di tutte le classi di Ig sieriche in contrasto con un livello spesso normale di linfociti B nel sangue. L'interessamento dell'immunità cellulo-mediata è variabile, ma di solito modesto. Il meccanismo responsabile del difetto è costituito da una incapacità delle cellule pre-B a differenziarsi in plasmociti maturi: alla base di questa mancata maturazione vengono ipotizzate anomalie intrinseche delle cellule B, eccesso di attività dei T-suppressori e/o difetto dei T-helper. La malattia ha il suo esordio di solito tra i 2 ed i 4 anni con infezioni ricorrenti a carico soprattutto dell'apparato respiratorio, dell'orecchio, dell'occhio e della cute. I germi più frequentemente in causa sono stafilococchi, pneumococchi, streptococchi (piogeni in genere), haemophilus influenzae ed anche microrganismi a bassa patogenicità; spesso si riscontrano infezioni da pneumocystis carinii, mentre le virosi non sono frequenti né quasi mai particolarmente gravi. A conferma della estrema variabilità del quadro, il difetto immunitario può essere associato non specificamente a tumori (linomi, sarcomi, reticolo-sarcomi), presenti fin nell'8% dei casi, leucemie, deficit di GH, celiachia, ipotiroidismo, malattie autoimmuni. La diagnosi differenziale va posta, nell'ambito dei deficit della linea B, con l'agammaglobulinemia congenita o sindrome di Bruton (in cui la malattia, a trasmissione ereditaria legata al sesso, ha un'esordio molto precoce collegato con la maggior gravità del difetto) e con l'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia (in cui la carenza, più o meno grave, riguarda spesso due sole classi di Ig; è frequentemente collegata ad un difetto di T-helper e si corregge spontaneamente verso i 2-3 anni di vita).

Caso clinico: P.A. maschio, anni 2 e 9/12, veniva alla nostra osservazione perché da circa tre mesi (in precedenza era stato sempre bene) andava soggetto ad infezioni delle vie respiratorie ripetute e di difficile gestione terapeutica. Il bambino presentava condizioni generali scadute, con notevole perdita di peso negli ultimi periodi; erano in atto una otite catarrale ed una sinusite mascellare acute; all'esame obiettivo si riscontravano inoltre organi linfatici di volume estremamente ridotto e praticamente non apprezzabili nei punti di repere. I primi accertamenti eseguiti, oltre ad una di-

scelta alterazione degli indici di flogosi, con spiccata leucocitosi neutrofila iniziale, evidenziavano una ipogammaglobulinemia grave e persistente, riguardante tutte e tre le classi di Ig dosate ed una assenza totale di IgA salivari (vedi tabella 1). A conferma che il difetto riguardava prevalentemente la componente umorale della risposta immunitaria, venivano rilevati titoli bassissimi (o indosabili) per gli anticorpi naturali (alloemcagglutinine anti-A e anti-B), per gli anticorpi di infezione (TAS) e per gli anticorpi di vaccinazione (esposizione immunogenica ad antigene tifico). Per contro risultavano negativi l'intradermoreazione alla Mantoux e normali la chemiotassi e lo studio delle vie di attivazione del complemento. Veniva anche eseguita una tipizzazione linfocitaria con anticorpi monoclonali che evidenziava una linfocitosi correlata alla età con valori percentualmente normali di tutte le sottopopolazioni T, ad eccezione dei CD25 (cellule T attivate) e dei CD57 (natural killer) che, a testimonianza di un parziale interessamento dell'immunità cellulo-mediata, risultavano inferiori alla norma; nettamente più bassa appariva pure la quota di cellule B mature (CD21). Tutto ciò portava alla conclusione diagnostica di "Ipogammaglobulinemia comune variabile" (ipotesi ancor più rafforzata dal fatto che non esistevano deficit immunitari di alcun genere nella famiglia); a questo punto, dopo avere escluso le eventuali associazioni cui si faceva cenno all'inizio (tumori, leucemie, deficit di GH, celiachia, malattie autoimmuni, ipotiroidismo), si iniziava terapia sostitutiva con immunoglobuline alla dose di 200-300mg/kg e.v. ogni mese circa. In questo modo, pur non raggiungendosi mai livelli totali di gammaglobuline superiori a 8,6 g% (la somministrazione terapeutica riguarda purtroppo le sole IgG), si otteneva un buon controllo clinico della sintomatologia infettiva: il bambino infatti non presentava più nei sei mesi successivi nessun episodio flogistico degno di nota, riprendendo così una crescita staturale-ponderale press'a poco normale e riacquistando una condizione generale di relativo benessere.

PROTEINE TOTALI	(g%)	6	
γ	(g%)	1	(v.n. 12 - 19)
IgG	(mg/dl)	< 188	(v.n. 374 - 1230)
IgA	(mg/dl)	< 7,2	(v.n. 16 - 104)
IgM	(mg/dl)	< 29	(v.n. 32 - 165)
IgA salivari	(mg/dl)	ass.	(v.n. > 5)

Tab.1

INFEZIONI RESPIRATORIE RECIDIVANTI E DEFICIT DELLE SOTTOCLASSI DELLE IgG IN ETÀ PEDIATRICA.

Venturi MC, Rossi A, Dellepiane RM, Rocca MG, Desana A, Cattaneo E, Pietrogrande MC.

Clinica Pediatrica 1° dell'Università degli Studi - Milano.

Le infezioni respiratorie recidivanti (IRR) sono probabilmente la patologia più frequente in età pediatrica. Esistono sicuramente numerosi fattori favorevoli, tra cui risultano di grande importanza sia il precoce mescolamento sociale sia la "immaturità" e la "inesperienza" del sistema immunitario. Le alterazioni immunologiche riscontrate in tale patologia sono generalmente di lieve entità e per lo più transitorie. Negli ultimi decenni diversi Autori hanno evidenziato l'importanza di un deficit delle sottoclassi delle IgG nel determinare IRR.

Presentiamo i dati relativi ad una popolazione pediatrica di 296 bambini (179 M, 117 F), di età compresa tra 4 mesi e 15 anni (età media 46,36 mesi) giunta nel periodo 1986-1990 all'Ambulatorio di Immunologia con una storia di IRR. In 125 bambini (42,2%) è stato riscontrato un deficit delle sottoclassi delle IgG; il deficit più frequente è quello associato di IgG2+IgG4 (40%), seguito da quello di IgG2 (31,2%) e da quello di IgG4 (27,2%).

I bambini con deficit di IgG2+IgG4 sono maggiormente sintomatici, con frequenza di infezioni significativamente maggiore ($P < 0.002$) rispetto ad una popolazione normale, così pure nel deficit di IgG2 ($P < 0.02$), mentre non vi è differenza significativa nel deficit di IgG4. (Figura 1).

Nel follow up dei 125 bambini con deficit di sottoclassi si è assistito ad una normalizzazione spontanea nei livelli serici delle sottoclassi in 47 bambini (37,6%), più specificatamente in 24 bambini con deficit di IgG2+IgG4, in 14 con deficit di IgG2 e in 9 con deficit di IgG4.

L'intervallo medio di normalizzazione è stato di 20 mesi. La frequenza di infezioni dopo la normalizzazione del deficit è significativamente diminuita ($P < 0.001$) in tutti e tre i gruppi (Figura 2).

Risulta pertanto importante sospettare un deficit delle sottoclassi delle IgG nei bambini con IRR. Il monitoraggio nel tempo permette inoltre di evidenziare la spontanea normalizzazione che si verifica in una buona percentuale di casi con l'aumentare dell'età.

FREQUENZA INFEZIONI

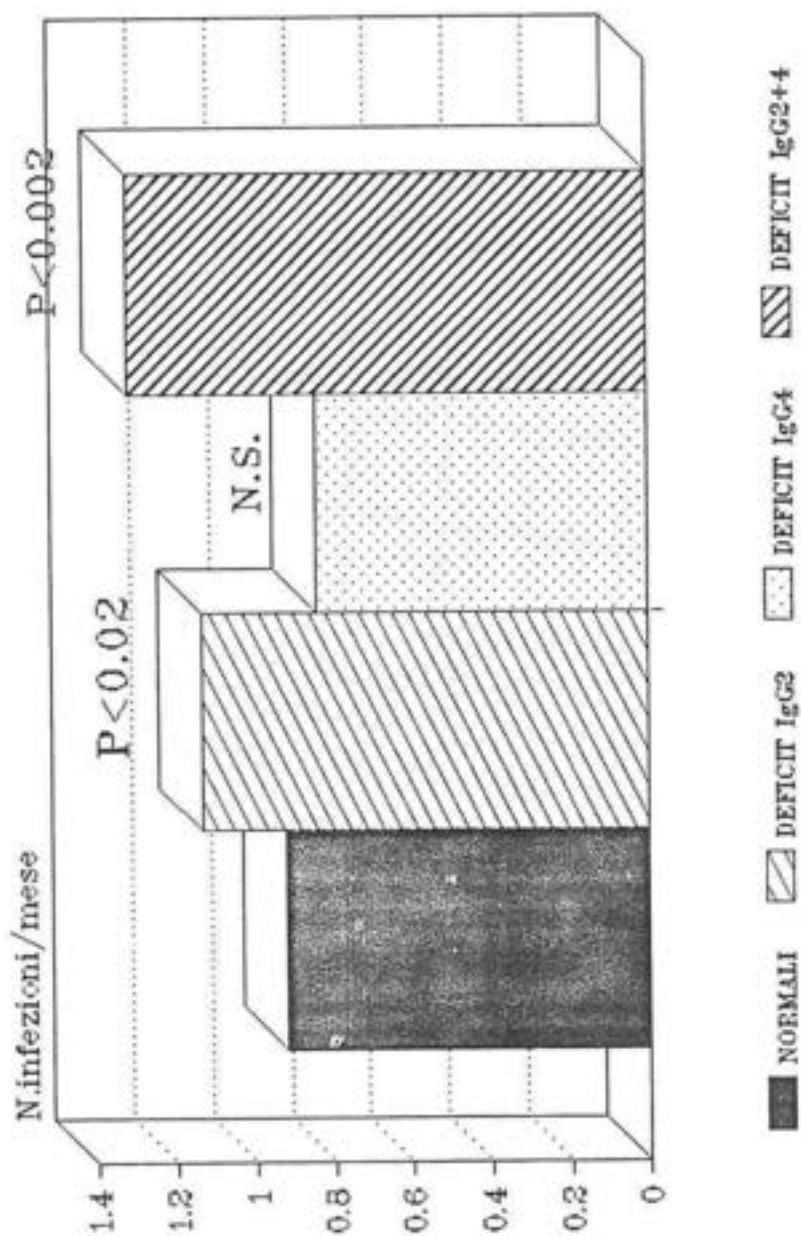


FIGURA 1

FREQUENZA INFEZIONI NEI NORMALIZZATI

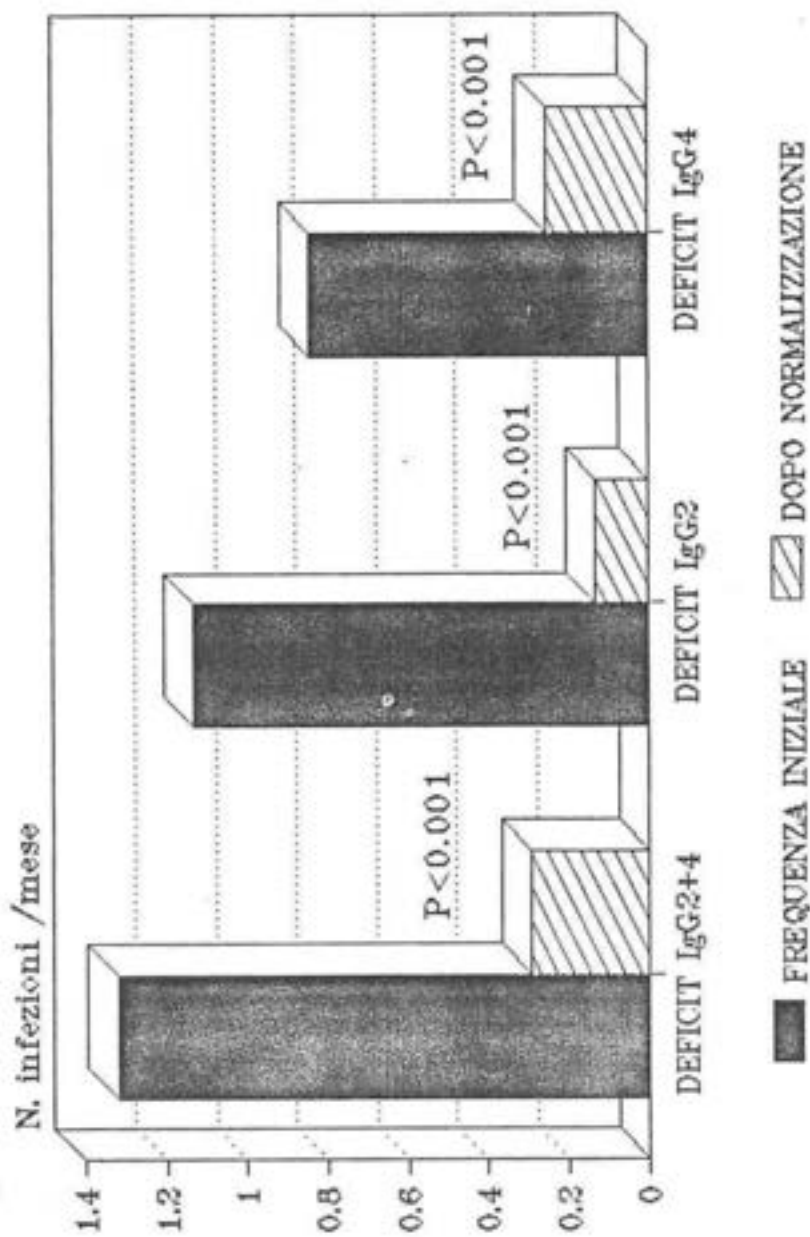


FIGURA 2

Valutazione clinica e risposta immunologica di un nuovo vaccino antimorbilloso.

Moretti P., Branciaroli A., Di Filippo A., Di Battista S., Di Pietro M., Di Battista C.,

Ospedale Civile Giulianova- Teramo.

Nella nostra ULSS già da 5 anni, è in atto una strategia vaccinale contro il morbillo con vaccino vivo attenuato liofilizzato, ceppo Schwarz. La resistenza alla vaccinazione, tra i soggetti suscettibili di malattia, è stata del 30% ed i motivi che l'hanno determinata sono risultati: 1) retaggio culturale, anche da parte dei medici di famiglia 2) carenze informative 3) eccessiva valutazione degli effetti collaterali del vaccino e, tra questi la febbre, che il 30-35% dei vaccinati presenta intorno alla 10° giornata.

Prendendo spunto da quest'ultimo aspetto, abbiamo saggiato l'efficacia e la tollerabilità del vaccino preparato con ceppo Edmonston Zagreb di 4° generazione, coltivato su cellula umane diploidi, prive di proteine eterologhe e di antibiotici.

Sono stati vaccinati 165 bambini (di età compresa tra 10-mesi-8 anni di cui 8 di età inferiore ai 15 mesi. Tre bambini hanno presentato una reazione febbrile di poche ore in 12-14° giornata mentre in altri 3 casi si sono evidenziati fugaci rash cutanei.

In 54 vaccinati (età 10 mesi-3 anni) è stata valutata la sier conversione mediante prelievo effettuato dopo 40-120 giorni dalla vaccinazione. La titolazione anticorpale antimorbillosa è stata determinata con test di neutralizzazione. Tutti i vaccinati hanno presentato sier conversione con un titolo medio di 916mUI/ml (sier conversione > 95) Si documenta quindi la sier conversione presente nel 100% dei vaccinati, l'ottima tollerabilità locale e generale ed in particolare la sicura efficacia nei più piccoli, di età inferiore a 15 mesi.

INFLUENZE ORMONALI SULL'ATTIVITA' ENDOCRINA DEL TIMO NELLO SVILUPPO POST-NATALE

*E. Mocchegiani, **P. Paolucci, **E. Cacciari, **F. Balsano, ***G. Caramia, *N. Fabris.

*Ctr. Immunol., Dip. Ric. INRCA, Ancona; **III Clin. Pediatrica, Osp. S. Orsola, Bologna; III Div. Pediatrica, Osp. Salesi, Ancona.

E' generalmente accettato che il timo produca fattori ormonali che inducono la proliferazione e la differenziazione delle cellule T responsabili dell'immunità cellulo-mediata e che la determinazione serica di uno dei più noti di essi, la timulina, rappresenti un marker dell'attività endocrina del timo.

Dati sperimentali hanno suggerito che detta attività sia modulata dal network neuroendocrino e in particolare dagli ormoni tiroidei e dall'ormone della crescita.

Recenti studi hanno dimostrato che gli ormoni tiroidei e il GH hanno un ruolo modulatore sull'efficienza timica anche nell'uomo.

Per quanto concerne gli ormoni tiroidei, la determinazione della timulina in neonati affetti dalla sindrome da bassa T3 ha evidenziato valori molto più bassi che nei neonati sani con una significativa correlazione fra i valori di timulina e di T3 ($r=0,90$ $p<0,01$), mentre non vi è correlazione tra timulina e T4 ($r=0,27$ $p=n.s.$).

Bambini con deficit isolato di ormone della crescita, dopo un periodo di wash-out di due settimane, presentano ridotti livelli di timulina quando paragonati ai valori dei bambini normali sani di pari età. Tale deficit viene completamente recuperato dopo iniezione di ormone della crescita ed il recupero è già evidente a 24 h dopo iniezione di GH.

La constatazione che la secrezione di GH non è modificata nei neonati affetti dalla sindrome da bassa T3 e che, per converso, i bambini con deficit isolato di GH non mostrano alterazioni nel turnover degli ormoni tiroidei, depone per l'esistenza di azioni distinte rispettivamente per la T3 e il GH, la deficienza di uno solo di essi condizionando tuttavia la funzione endocrina del timo.

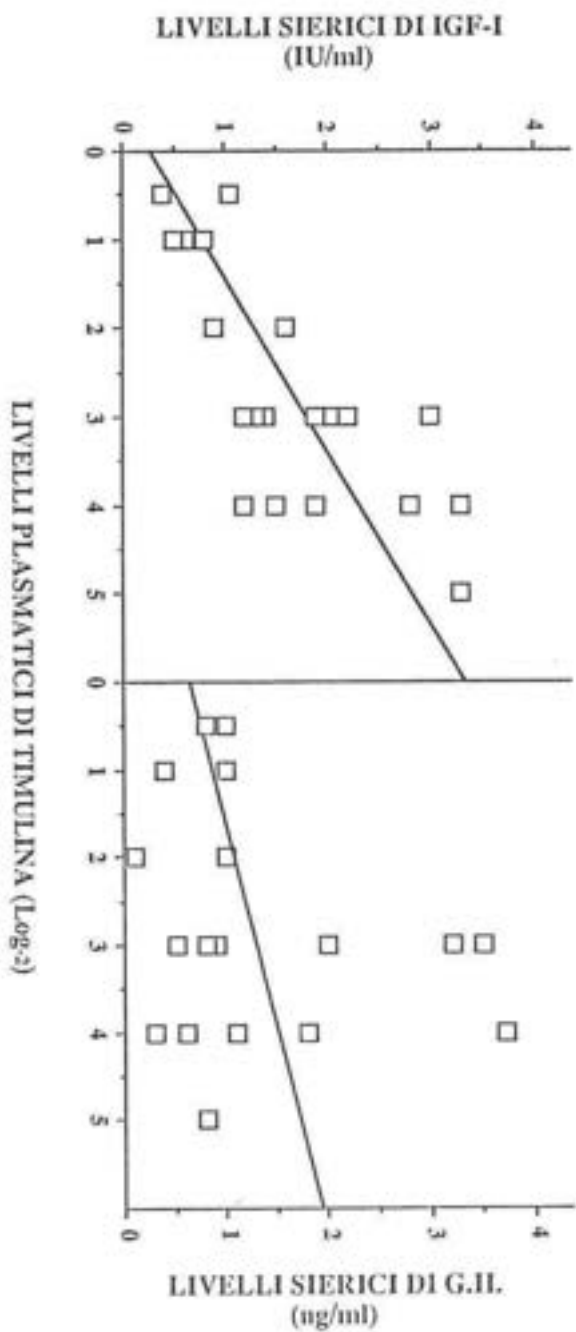


Fig. 1 Una significativa correlazione positiva esiste tra l'attività della timulina e i livelli sierici di IGF-1 ($r=0.77$; $p<0.01$) in bambini GH-deficienti a vari intervalli di tempo considerati (Basale, 3, 6 e 12 mesi di trattamento con GH), mentre nessuna correlazione si rileva tra timulina e livelli di GH ($r=0.27$; $p= n.s.$)

PREDIZIONE DELLA STATURA DEFINITIVA: CONFRONTO FRA I METODI TW2 E TW MARK II NELLE BASSE STATURE FAMILIARI.

Caramia G., Ruffini E., Jorini M., Taddei G., Gagliardini R.

Divisione Pediatria-Neonatologia Ospedale "G. salesi"-Ancona

In un bambino, la previsione della statura definitiva che raggiungerà in età adulta è cosa possibile, ma come tutte le previsioni non sempre è facile né immune da errori. La previsione della statura definitiva oggi viene sempre maggiormente richiesta in particolare dai genitori e dai ragazzi stessi soprattutto per i modelli fenotipici proposti dai mass media. Nonostante la eccessiva domanda auxologica tale metodica ha un valore clinico soprattutto per il bambino che "soffre" del suo ritardo di crescita o della sua altezza eccessiva, ma anche per i soggetti in trattamento con steroidi anabolizzanti o estrogeni e sia pur raramente, in alcuni casi, per confortare un orientamento professionale o sportivo precoce (per es. danza classica). Vari metodi di previsione sono oggi disponibili anche se quelli più largamente usati sono quelli di Bayley e Pinneau (1952), Roche e coll. (RWT 1975) e Tanner e coll. (TW2 - 1975 e TW Mark II - 1963). Questi metodi sono formulati in funzione della statura (S), del peso, dell'età ossea (EO) e della velocità di crescita ma l'elemento determinante per il successo e l'affidabilità della previsione è ovviamente la corretta lettura dell'EO. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'affidabilità di due metodi di previsione staturale quali il TW2 e il TW Mark II in bambini con bassa statura familiare.

MATERIALI E METODI

Dalla nostra vasta casistica di soggetti che attualmente hanno superato il 16° anno di età e ricoverati per sospetta bassa statura familiare (altezza inferiore al 3° percentile) nella Divisione di Pediatria dell'Ospedale "G. Salesi" di Ancona negli anni precedenti c'è stato possibile a tutt'oggi rivedere 9 soggetti. Di tali soggetti sono stati consultate le cartelle cliniche e le radiografie della mano e del polso su quindi sono stati confrontati le stature previste in base all'EO con quelle definitive. Il metodo usato per la valutazione della maturazione ossea è stato il metodo RUS TW2 mentre quelli per la previsione staturale sono stati i suddetti TW2 (corretto con l'altezza dei genitori) e TW Mark II quest'ultimo a 3 variabili (statura, EO ed età cronologica) in quanto la variabile della velocità di crescita non sempre era disponibile.

RISULTATI (Tabella 1).

DISCUSSIONE

I dati emersi dal nostro studio confermano la bassa statura familiare dei pazienti osservati infatti l'EO è compatibile con l'età cronologica (cioè con un ritardo non superiore ai 2 anni - 2 anni e mezzo) e la statura prevista in base all'EO rientra nel bersaglio genetico. Inoltre emerge che la statura definitiva è generalmente e leggermente inferiore

a quella prevista. Dei due metodi utilizzati per la predizione staturale il metodo Tw2 è risultato più affidabile nei confronti del metodo TW Mark II come evidenziato anche da altri Autori. Infatti la statura prevista con il metodo Tw2 si è avvicinata molto a quella definitiva mentre il metodo TW Mark II ha evidenziato sia una statura prevista eccessivamente più alta rispetto a quella raggiunta in età adulta che margini di errori elevati in particolare nei riguardi delle età minori.

CONCLUSIONI

Il metodo Tw2, dai risultati del nostro lavoro, è più affidabile nei bambini con bassa statura familiare del metodo TW Mark II ma considerate le attese dei genitori sempre in ansia per la statura dei propri figli e le possibilità ed i limiti dei metodi, il pediatra, deve esercitare sempre molta prudenza nel giudizio e non mai eccedere in difetto.

	SX	EC (anni)	S (c m)	TZ (cm)	EO (anni)	SDP		SDA (cm)
						Tw2 (cm)	Tw Mark II (cm)	
B.D.	F	10.2	124	145 + 5.4	9.7	147	153 + 2 x 3.3	150
C.F.	F	8.6	118	156 + 5.4	7.3	153	157 + 2 x 3.4	151
F.G.	F	9.3	118.5	155.5 + 5.4	7.8	153	155 + 2 x 3.6	151
F.M.	M	10.8	123	160 + 5.4	9.0	156	158 + 2 x 4	153
G.L.	M	10.4	129	168.5 + 5.4	8.6	165	168 + 2 x 4	164
L.E.	F	7.5	110	150.5 + 5.4	6.6	153	156 + 2 x 3.5	153
M.A.	M	8.8	123	160 + 5.4	7.9	163	167 + 2 x 4.1	164
M.K.	F	12.8	131.5	147.7 + 5.4	10.6	147	152 + 2 x 2.9	148
Q.M.	F	12.0	137	158 + 5.4	10.9	158	158 + 2 x 3	155

Tabella 1 - Caratteristiche auxologiche dei 9 pazienti osservati.

SX = Sesso; EC = Età cronologica; S = Statura; TZ = Target zone; EO = Età ossea; SDP = Statura definitiva prevista; SDA = Statura definitiva adulta.

LA CRESCITA DEL NEONATO PICCOLO PER L'ETA' GESTAZIONALE:
ESPERIENZA NEL TERRITORIO DELLA USL 14 DELLE MARCHE.

C. Panfoli, L. Bonazza, S. Beccacece, G. Cardinale, V. Cherubini, R. Pecora e E. Bartolotta.

Divisione di Pediatria. Ospedale S. Lucia. Recanati.

Il ritardo di crescita intrauterina (IUGR) comprende un gruppo estremamente eterogeneo di condizioni che riconoscono cause differenti. Il recupero del peso e della statura, all'opposto, secondo i dati della Letteratura, seguono modalità piuttosto univoche: il recupero del peso si osserva precocemente (entro i primi 6 mesi), mentre quello staturale è procrastinato di poco (comunque entro i 9 mesi). Diversi Autori sostengono che un catch-up della crescita staturale dopo i 2 anni è raro. Abbiamo esaminato (osservazione trasversale) un gruppo di 34 soggetti (22 F e 12 M) con età gestazionale (EG) > 37 settimane e peso alla nascita (PN) < 2500 gr. Sette soggetti (3M e 4F) (Gruppo A) erano di età < 2 anni (1.26 ± 0.63) ($M \pm DS$), gli altri (Gruppo B) di età compresa tra 2.9 e 10.1 anni (6.12 ± 2.2). I soggetti del Gruppo A presentavano un peso corporeo compreso tra il 10° e il 75° percentile (p) mentre la lunghezza era < 3°p in 2 casi, tra il 3° e il 10° in 4 casi e al 50° p in un solo caso. Tra i soggetti del gruppo B, due (7.4 %) presentavano una statura < 3°p mentre tutti gli altri avevano una statura compresa tra il 10° e il 75°; il peso corporeo era normale o in difetto se rapportato al percentile della statura in 20 soggetti, negli altri rientrava nei limiti. L'analisi dei dati ci consente di poter affermare che il recupero del peso nello IUGR è più rapido del recupero della statura, che il catch up della crescita è possibile anche dopo il secondo anno di vita, che il 7.4 % dei soggetti con IUGR presenta bassa statura dopo il secondo anno di vita e che, contrariamente alle aspettative, è il peso ad essere deficitario rispetto all'altezza. Criteri più precisi di quanto non sia il solo peso corporeo alla nascita (lunghezza alla nascita, esordio intrauterino del ritardo, follow up accurato postnatale) possono contribuire a chiarire gli elementi predittivi di un difetto staturale nello IUGR.

Questi dati, che presentano il limite della osservazione trasversale e di insufficienti notizie dei controlli prenatali, necessitano di un ulteriore riesame dopo lo studio longitudinale del gruppo A.

CRESCITA DI BAMBINI ASMATICI TRATTATI CON BETA-2-STIMOLANTI

Pecora R., Cherubini V., Panfoli C., Cardinale G., Mazzei L., Beccacece S., Bartolotta E.

Divisione di Pediatria - Ospedale S. Lucia - Recanati

Numerosi dati sperimentali evidenziano il coinvolgimento del sistema adrenergico nella regolazione della secrezione di GH. La stimolazione dei recettori beta-adrenergici produrrebbe infatti la riduzione della risposta del GH dopo stimolo con GHRH, ma non la variazione dei livelli basali di GH. Scopo del nostro studio è stato quello di verificare la crescita in bambini trattati con beta-2-stimolanti per periodi prolungati. Trenta soggetti prepuberi (16 M e 14 F) di età compresa tra 8 mesi e 10 anni, affetti da asma bronchiale sono stati studiati per 16 mesi. In base all'età sono stati individuati 2 gruppi: gruppo A con età compresa tra 8 mesi e 3 anni (n=12) e gruppo B con età compresa tra 7 e 10 anni (n=18). Criterio di ammissione allo studio è stata la rilevazione clinica e quando possibile strumentale di broncospasmo in atto ed il rilievo anamnestico di una crescita normale nei 6 mesi precedenti. Il consenso informato dei genitori è stato preventivamente ottenuto. Durante il periodo dello studio ciascun paziente ha avuto almeno 5 episodi di broncospasmo (7 ± 0.4 M \pm 1DS) che hanno richiesto terapia con beta-2-stimolante (salbutamolo) per almeno 4 giorni al dosaggio di 0.3 ± 0.02 mcg/Kg/die (M \pm 1DS). Nel gruppo A il farmaco veniva somministrato per via orale e nel gruppo B per via inalatoria. In tutti i soggetti è stato valutato l'accrescimento staturale tramite la rilevazione della velocità di crescita (VC) mediante infantometro (gruppo A) e antropometro di Harpenden (gruppo B) dopo 4, 8, 12 e 16 mesi dall'inizio dello studio. L'età ossea è stata valutata con metodo TW2 all'inizio e alla fine del trattamento. In nessun paziente si è verificata una variazione significativa della VC nelle quattro rilevazioni effettuate ($p > 0.05$). Il rapporto tra variazioni dell'età cronologica (EC) e variazione della maturazione ossea (EO) è stato compreso tra di 0.8 ± 1.3 (M = 1.02 ± 0.003). Le nostre osservazioni cliniche evidenziano una crescita normale dei soggetti asmatici trattati per un anno con beta-2-stimolanti. Tali dati si accordano con gli studi neurofisiologici di AA che tendono ad escludere una variazione della secrezione basale di GH dopo pretrattamento con beta-2-stimolante.

VALIDITA' DEL TEST AL GLUCAGONE NELLA VALUTAZIONE DELLA RISERVA IPOFISARIA DI GH

G. Cardinale, *E. Ghigo, E. Bartolotta, *E. Imperiale, **D. Cocchi, V. Cherubini, L. Guzzarotti, R. Pecora, C. Panfili, *M. R. Valetto, *J. Bellone, *E. Mazza e *F. Camanni

Div. Pediatria, Osp. Recanati (MC), - *Div. Endocrinologia, Clinica Fisiopatologica, Univ. Torino, **Dipart. Farmacologia, Univ. di Bari

Si ritiene da molti anni che il glucagone (G) sia un GH-secretegogo, e la sua somministrazione sc o im è largamente utilizzata per studiare la capacità secretoria delle cellule somatotrope. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare gli effetti della somministrazione di G (1 mg ev in bolo) sulla secrezione di GH, sia basale, sia indotta dal GH-RH29 (1 µg/kg ev in bolo). Abbiamo studiato 28 bambini e adolescenti che presentavano un quadro clinico di bassa statura familiare (BSF): 17 maschi e 11 femmine; età 5.8 - 16.5 anni; stadio puberale I-IV, sec. Tanner; in tutti era stata documentata una normale velocità di crescita (>25°centile), normale secrezione spontanea di GH (CMGH >3 µg/L) e normale livello di IgF1 (>100 µg/L). Inoltre è stato studiato l'effetto del G su cellule di ipofisi anteriore di ratto. In 20 bambini, il picco medio di GH (M ± SEM) dopo G (7.4 ± 1.0, range 1.9-17.1 µg/L) e dopo soluzione salina (5.0 ± 0.6, range 0.9 - 15.4 µg/L) non differiva significativamente. Il G non è stato in grado di modificare la secrezione di GH indotta dal GH-RH, sia quando somministrato contemporaneamente al neuroormone (n.17; 35.2 ± 4.1 vs 34.1 ± 6.0 µg/L), sia quando somministrato 60' prima di esso (n=8; 20.2 ± 5.9 vs 22.3 ± 10.8 µg/L). I livelli medi della glicemia aumentavano 30' dopo G (73.2 ± 1.8 vs 104.3 ± 4.4 mg%), e ritornavano ai livelli basali 60' dopo la sua somministrazione. Il G ha indotto effetti collaterali più o meno marcati, come nausea, vomito, dolori addominali e tachicardia, in tutti i bambini. Un transitorio effetto di flush si è verificato in 20/23 dopo la somministrazione di GH-RH29. Nello studio in vitro non è stata evidenziata una effettiva capacità GH-liberatrice del G sulle cellule di ipofisi anteriore di ratto. In conclusione, il G non sembra avere un'attività GH-liberatrice, nonostante il manifestarsi di effetti collaterali di considerevole entità. I nostri risultati inficiano la validità del test al G per la diagnosi di GHD, per cui l'uso del G per studiare la capacità secretoria delle cellule somatotrope dovrebbe essere abbandonato.

L'IMPIEGO DEL COMPUTER NEL CENTRO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA.

Cherubini V, Guazzarotti L, Tullio S, Cardinale G, Pecora R, Panfoli C, Panicari F, Bartolotta E.

Divisione di Pediatria. Ospedale S. Lucia. Recanati.

Il diabete giovanile è una malattia cronica la cui gestione è molto complessa, in particolare richiede un notevole impegno in termini di attività assistenziale da parte del pediatra diabetologo. Questa attività si svolge prevalentemente in Day Hospital. Il controllo clinico in Day Hospital consente di ottenere un elevato numero di informazioni sullo stato della malattia e permette di porre in atto le adeguate misure terapeutiche oltre che fornire al paziente e alle famiglie gli strumenti indispensabili per consentire una gestione domiciliare. Esso deve prevedere un ambulatorio attrezzato e deve poter usufruire di un laboratorio adeguato alle particolari esigenze della patologia.

Con lo scopo di migliorare la qualità dell'assistenza abbiamo introdotto dal gennaio 1990 l'utilizzo del computer nella gestione del Day Hospital diabetologico. Da quella data sono stati seguiti attraverso una cartella computerizzata (Diabepak II) 65 pazienti di età compresa tra 9 mesi e 21 anni con controlli ogni 1-3 mesi. Rispetto alla gestione tradizionale la cartella computerizzata ha fornito i seguenti vantaggi: 1) semplificazione nella compilazione della cartella; 2) possibilità di rapida verifica longitudinale dei dati clinici e laboratoristici del singolo paziente; 3) rapidità nella valutazione delle glicemie domiciliari e riduzione degli errori di trascrizione dei risultati, grazie ad un'interfaccia che permette di trascrivere direttamente i valori glicemici memorizzati dallo strumento che il paziente impiega a domicilio al computer; 4) evidenziazione di falsificazioni dei dati da parte del paziente, in particolare nell'adolescente; 5) possibilità di rapida informazione scritta alla famiglia e al pediatra di base; 6) visualizzazione grafica dell'andamento glicemico, che rappresenta un incentivo per il paziente al fine di migliorare l'autocontrollo; 7) possibilità di analisi statistiche riferite al singolo o a gruppi di pazienti. Possiamo pertanto concludere che l'approccio computerizzato al Day Hospital diabetologico risulta vantaggioso rispetto alla gestione tradizionale, sebbene siano auspicabili miglioramenti dei software finora disponibili e avvicinamenti dell'informatica alla medicina clinica.

IL DIABETE NELLA FIBROSI CISTICA:RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTIINSULA PANCREATICA(ICA)
ED INCIDENZA DELLE TURBE DEL METABOLISMO GLICIDICO.

Caramia G., Gagliardini R., Jorini M., Ruffini E., *Ricciotti R.

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

* Centro antidiabetico INRCA

Il diabete mellito costituisce un'espressione clinica relativamente nuova nel quadro della fibrosi cistica. Le varie ipotesi etiopatogenetiche concordano nel ritenere che l'alterazione funzionale della betacellula nella fibrosi cistica si realizza in fasi successive ed inaggravanti e che il diabete mellito costituisce l'evento terminale di una progressiva disorganizzazione strutturale indotta dalla fibrosi pancreatica tipica della malattia: la "strangulation" (Di Sant'Agnes 1979; M. Lohr 1980). L'ipotesi della strangulation rimane a tutt'oggi quella che riceve più consensi. Recentemente però, contrariamente a quanto rilevato da altri autori (Geffner '84), l'osservazione di una maggior frequenza di anticorpi antiinsula pancreatica(ICA) nei soggetti FC rispetto alla popolazione normale(15% contro lo 0-5%) ha sottolineato l'importanza delle determinanti geniche(in particolare DR3 e DR4) nell'etiologia del diabete mellito nella fibrosi cistica, similmente a quanto ipotizzato nel diabete mellito insulinodipendente dell'età evolutiva(Stutchfield 1988). Nel caso della fibrosi cistica è probabile che una risposta autoimmune possa essere innescata, in pazienti predisposti geneticamente, verso il tessuto pancreatico danneggiato, con produzione di ICA. A tal proposito segnaliamo che in una nostra casistica parziale gli ICA sono risultati positivi in 1 caso su 20 determinazioni(5%), va notato però che su tali pazienti attendiamo ancora la tipizzazione HLA e che la metodica utilizzata è stata quella dell'immunofluorescenza con impiego di pancreas di scimmia.

Le ipotesi etiopatogenetiche sopramenzionate sono coerenti con i dati di maggior frequenza di alterazioni del metabolismo glicidico nella FC. Infatti la prevalenza del diabete mellito clinicamente manifesto nella FC è superiore a quanto osservato nella popolazione non FC ed è riferito, nella letteratura recente, intorno al 5-15%(Rodman 1986; Zipf 1990). Nella nostra esperienza i dati sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli delle varie casistiche, ponendosi intorno al 7%.

Per quanto riguarda l'intolleranza al glucosio, i dati della letteratura sono assai meno univoci, soprattutto in considerazione dei criteri diagnostici alquanto dissimili applicati dai vari autori. In letteratura essi oscillano tra l'8% e il 60%(W.B. Zipp '92), mentre nella nostra esperienza; l'IGT ha una prevalenza intorno al 21%.

Un dato comunque è assolutamente univoco: la prevalenza di alterazioni del metabolismo glicidico è tanto più significativa quanto maggiore è l'età della popolazione considerata e la compromissione funzionale completa della secrezione insulare si realizza suc-

cessivamente a quadri di intolleranza via via più severi. A tal proposito dobbiamo notare che la stretta correlazione fra IGT ed età del paziente sta assumendo un'importanza crescente infatti sopra i 15 anni di età, circa il 5% dei pazienti svilupperà IGT o DM ogni anno, e poiché l'attuale età media di sopravvivenza raggiunge in molti centri CF i 30 anni, con una mortalità annua inferiore all'1%, il controllo e la terapia di IGT e DM è divenuto parte integrante del trattamento quotidiano di questi pazienti (Koch 1990).

In conclusione possiamo dire che, oggi più che in passato la comparsa del diabete mellito rappresenta sempre un momento sfavorevole nella storia naturale della fibrosi cistica. Questo non solo in riferimento all'ovvio decadimento nutrizionale e clinico-funzionale del quadro metabolico ma anche perchè complica ulteriormente un programma terapeutico già imponente, aggiungendo un'altra malattia cronica, richieste dietetiche ulteriori, terapie mediche ed in ultima analisi un probabile ulteriore peggioramento del quadro respiratorio cronico.

Bibliografia essenziale:

- 1) Stutchfield P. et al. "HLA type, islet cell antibodies, and glucose intolerance in Cystic Fibrosis". Arch. Dis. Child. 63: 1234-1239, 1988.
- 2) Cotellesa M. " Il Diabete nella Fibrosi Cistica".
In: Guida alla terapia della Fibrosi Cistica. 164-167;1990.
- 3) C.Koch "Diabetes Mellitus in CF: The Danish Experience"
North American Cystic Fibrosis Conference-October 3-6, 1990 pag. 108-109.

INCIDENZA DEL DIABETE NELLA F.C.

5 - 15 %	(W.B.ZIPF 1990)
4 % (IN TUTTO)	} (COTELLESA 1990)
7 % (CF > 10 aa)	
7 %	(DATI ANCONA 1990)

INCIDENZA DELLA INTOLLERANZA AL GLUCOSIO NELLA F.C.

8 - 60 %	(W.B.ZIPF 1990)
31 %	(COTELLESA 1990)
21 %	(DATI ANCONA 1990)

FREQUENZA DEGLI ICA

0 - 5 %	DIABETE DELL'ETA' EVOLUTIVA
15 %	DIABETE F.C. (Letteratura)
5 %	DIABETE F.C. (DATI ANCONA 1990)

NUTRIZIONE DEL NEONATO DI PESO MOLTO BASSO: APPORTI IDRICO E CALORICO NEI PRIMI 15 GIORNI DI VITA (NOTA 1).

G. Caramia, G. Brunelli, M.P. Catalani, R. Freddara

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

E' ormai a tutti noto che uno dei problemi maggiori per il neonatologo é quello di garantire, fin dai primissimi giorni, un'adeguata nutrizione a tutti i neonati, specie a quelli di peso molto basso e piccoli per l'età gestazionale (SGA).

Scopo del presente lavoro è quello di valutare la strategia alimentare da noi adottata nelle suddette categorie di neonati. A tal fine abbiamo rivisto le cartelle cliniche relative a 68 neonati con peso neonatale \leq a 1500 g giunti alla nostra osservazione nel triennio 1988-1990. 36 erano proporzionati per l'età gestazionale (AGA) e 32 erano SGA. Per rendere il più possibile omogeneo il nostro campione, avevamo in precedenza escluso oltre ai neonati deceduti, quelli sottoposti a ventilazione artificiale per più di 48 ore e quelli sottoposti a nutrizione parenterale totale. Per ciascun paziente sono stati valutati gli apporti idrici e calorici impiegati nei primi 15 giorni di vita.

Risultati:

Tutti i neonati erano stati sottoposti ad infusione venosa continua per un periodo medio di 10 giorni. Durante i primi 3 giorni veniva adoperato glucosio al 7-8 % più calcio gluconato al 10% (in ragione di 19 mg di Ca^{++} per ogni 100 ml di glucosata); successivamente veniva invece impiegata una soluzione glucosalina equilibrata pediatrica arricchita di glucosio (al 7%). Come via di infusione era stata impiegata in tutti i neonati la via venosa ombelicale che era mantenuta per le prime 72 ore di vita (solo eccezionalmente per 96 ore); successivamente l'accesso venoso era periferico tramite agocannula. L'apporto idrico in prima giornata variava da 70 a 110 ml/Kg (con una media di 82 ml negli AGA e di 89 ml negli SGA; la differenza non é statisticamente significativa) a seconda del soggetto e della patologia presentata. Nei giorni successivi l'apporto idrico, calcolato come somma dei liquidi somministrati per vena e per via enterale, veniva aumentato progressivamente (cfr. tabella) per raggiungere un valore massimo di 190 ml/kg in 7ª giornata sia negli AGA che negli SGA. Una differenza statisticamente significativa ($p < 0,01$) era presente nell'apporto idrico impiegato in 3ª giornata nelle due categorie di pazienti (AGA: 130 ml/kg, SGA: 153 ml/kg). L'alimentazione latte, iniziata entro le prime 24/48 ore di vita, è stata attuata mediante gavage naso-gastrico continuo. Il latte veniva diluito con glucosata "a scalare" mediamente per i primi 5 giorni. Gli incrementi calorici sono illustrati nella tabella. Un apporto calorico > 80 Cal/Kg/die veniva raggiunto in 5ª giornata circa, sia negli AGA che negli SGA. Un QE > 100 Cal/kg/die veniva invece raggiunto, in entrambi i gruppi, mediamente in 7ª giornata. L'unica

differenza statisticamente significativa fra gli apporti calorici impiegati nelle due popolazioni di neonati studiate é relativa al QE della 3ª giornata di vita: 51 Cal/kg negli AGA e 60 Cal/kg negli SGA ($p < 0,01$). Almeno due volte alla settimana i neonati ricevevano infusione endovenosa di albumina umana al 20% alla dose di 2 ml/kg. Nessun bambino ha ricevuto emotrasfusioni nell'arco di tempo esaminato. I risultati ottenuti applicando tale strategia nutrizionale sono riportati in altro abstract.

Apporto idrico	1*	3*	5*	7*	9*	11*	13*	15*	giornata di vita
AGA	82	130	181	190	190	184	182	183	ml/kg
SGA	89	153	183	190	190	194	185	183	
Apporto calorico	1*	3*	5*	7*	9*	11*	13*	15*	giornata di vita
AGA	25	51	88	102	112	117	118	124	Cal/kg
SGA	30	60	85	103	112	123	120	128	

Conclusioni:

La tecnica nutrizionale da noi impiegata si é dimostrata di facile attuazione e priva di effetti collaterali significativi. Nessun problema connesso alla via di infusione venosa ombelicale é stato registrato nel triennio esaminato. Gli apporti calorici impiegati ci hanno permesso di alimentare in modo adeguato i neonati di peso molto basso, sia AGA che SGA. Essi si caratterizzano per un precoce raggiungimento di QE in grado di coprire e superare il fabbisogno di mantenimento. Anche gli apporti idrici somministrati sono piuttosto elevati già in 5ª giornata. Non abbiamo comunque registrato alcun effetto negativo ascrivibile a questo comportamento. Sostanzialmente abbiamo nutrito in maniera molto simile entrambe le categorie di neonati. L'unica differenza significativa, sia in quanto ad apporto idrico che calorico, é quella registrata in terza giornata, la quale può avere giocato, almeno in parte, favorevolmente, nell'ottenimento di risultati migliori nel gruppo dei bambini SGA (cfr. abstract nota 2).

Bibliografia essenziale:

- 1-Tole S.S., Keenan W.J., Homan S.M.: Enteral feeding of low birth weight infants. *Am J Child* 1987; 141, 439-441.
- 2-Romagnoli C., Marrocco G., Zecca E., Tomesello A., Tortolo G.: L'alimentazione nasogastrica continua nel neonato pretermine con patologia respiratoria grave. *Neonatalogia* 1990; 4 (2), 117-122.
- 3-Tortolo G.: L'alimentazione naso-gastrica continua nel neonato di basso peso con ritardo di accrescimento intrauterino. *Ped Oggi* 1990; 10(3), 67-70.

NUTRIZIONE DEL NEONATO DI PESO MOLTO BASSO: RISULTATI OTTENUTI TRAMITE ALIMENTAZIONE NASO-GASTRICA CONTINUA (NOTA 2).

G. Caramia, G. Brunelli, M.P. Catalani, R. Freddara

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

Già da molti anni è utilizzata presso il nostro reparto, nei bambini di peso molto basso, un'alimentazione naso-gastrica continua. Scopo del presente lavoro è di verificare se il tipo di alimentazione da noi adottato sia stato in grado di garantire un adeguato apporto nutrizionale ed un normale accrescimento. A tal fine abbiamo rivisto le cartelle cliniche relative a 68 neonati con peso neonatale (PN) ≤ 1500 g, giunti alla nostra osservazione nel triennio 1988-1990. Dal gruppo dei pazienti considerati avevamo in precedenza escluso quelli deceduti, quelli sottoposti a ventilazione artificiale per più di 48 ore e quelli sottoposti a nutrizione parenterale totale. Per ciascun paziente sono stati valutati: i parametri auxologici alla nascita e alla dimissione, gli apporti idrici e calorici giornalieri nelle prime settimane di vita (5. Nota 1), il calo ponderale in grammi, la sua percentuale rispetto al PN e il giorno di recupero del PN. La popolazione esaminata era costituita da 36 neonati proporzionati per l'età gestazionale (AGA)(53%) e da 32 piccoli per l'età gestazionale (SGA)(47%). I risultati ottenuti sono stati messi a confronto nei due gruppi.

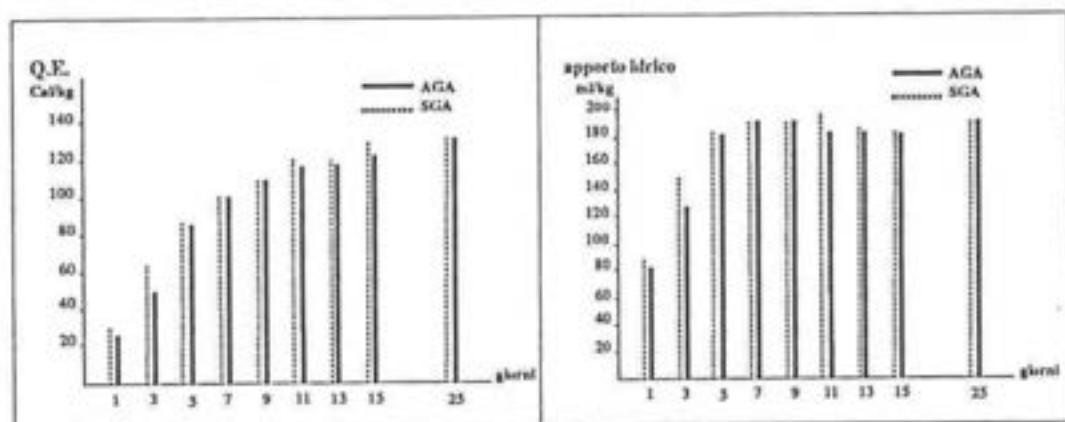
Risultati:

I bambini AGA avevano, com'era logico attendersi, una EG media inferiore rispetto agli SGA (29,5 sett. vs 33 sett.); il PN medio era, in entrambi i gruppi, di 1258 g.; il 56% degli AGA era nato per via naturale, mentre ciò si era verificato solo nel 28% degli SGA. L'alimentazione naso-gastrica è stata iniziata nella maggioranza dei casi entro le prime 24/48 ore a seconda delle caratteristiche fisico-patologiche del soggetto (più precoce negli SGA e nei bambini con ipoglicemia neonatale, più cauta nei casi con distress respiratorio di un certo impegno). Essa è stata attuata attraverso sondino in polietilene con diametro di mm. 1 (Laboratori Don Baxter, K 31) sostituito giornalmente alternando la narice onde evitare i decubiti. L'utilizzo di pompe a siringa è stato limitato mentre, nella maggioranza dei casi, manualmente, venivano somministrate piccole quantità di latte ogni 10-20 minuti nell'arco delle intere 24 ore. Le siringhe del latte venivano sostituite ogni 3 ore. Ogni qual volta è stato possibile (cioè nella quasi totalità dei casi), è stato utilizzato, soprattutto nelle prime settimane di vita, latte umano; quando necessario, si è ricorsi ai latti formulati per pretermine, ad elevato apporto calorico e proteico. Il latte è stato somministrato diluito con glucosata al 5% "a scalare" per i primi 5 giorni circa.

La tabella illustra i risultati ottenuti, permettendo il confronto fra AGA e SGA.

	AGA	SGA
Pazienti (n°)	36	32
EG (settimane)	\bar{m} 29,5 (25-33)	\bar{m} 33 (27-37)
PN (grammi)	\bar{m} 1258 (750-1500)	\bar{m} 1258 (780-1500)
Calo ponderale (g)	\bar{m} 118 (0-230)	\bar{m} 61 (0-180)
Nadir peso (giorni)	\bar{m} 5,9 (3-10)	\bar{m} 3,8 (3-7)
Recupero PN (giorno)	\bar{m} 14 (0-24)	\bar{m} 8,5 (0-20)
% Calo rispetto PN	\bar{m} 9 (0-18)	\bar{m} 5 (0-16)
QE>80 Cal/kg (giorno)	\bar{m} 4,8 (3-8)	\bar{m} 4,9 (3-9)
QE>100 Cal/kg (giorno)	\bar{m} 6,9 (5-10)	\bar{m} 7 (3-8)
Crescita g/die	\bar{m} 21,5 (17,2-30,7)	\bar{m} 24,4 (15,7-40,2)
Crescita cc cranica in cm/sett	\bar{m} 0,70 (0,34-1,28)	\bar{m} 0,71 (0,40-0,92)

I nostri dati confermano quanto già riportato in letteratura (1,2,3,4) e cioè che gli SGA vanno incontro ad un calo ponderale post-natale sensibilmente inferiore rispetto agli AGA (61 g vs 118 g, $p < 0,01$). Rispetto al PN il calo rappresenta in percentuale il 5% negli SGA e il 9,4% negli AGA ($p < 0,01$). Il nadir del peso è stato raggiunto più precocemente dagli SGA (3,8 giorni vs 5,9, $p < 0,01$); di conseguenza il PN veniva ripreso più precocemente in questa categoria (a 8,5 giorni negli SGA, a 14 giorni negli AGA, $p < 0,01$). Un apporto calorico > 80 Cal/kg/die veniva raggiunto in entrambe le categorie di neonati in 5ª giornata e le 100 Cal/kg/die venivano superate già in 7ª giornata. In entrambi i gruppi, l'apporto calorico, successivamente alla 25ª giornata di vita, era di circa 130 Cal/kg/die (cfr. la figura).



La durata media delle infusioni glucosaline e.v. è stata di 10 giorni sia per gli AGA che per gli SGA. Il tipo di alimentazione da noi effettuato è stato soddisfacente anche nel periodo successivo alle prime settimane. Abbiamo infatti calcolato che i nostri bambini

hanno presentato, durante l'intero periodo di degenza, una crescita giornaliera ponderale media in g di 21,5 gli AGA e di 24,4 gli SGA, con una crescita settimanale media della circonferenza cranica di 0,70 cm negli AGA e di 0,71 cm negli SGA.

Conclusioni:

I risultati ottenuti con la nostra tecnica di alimentazione dei basso peso sono, a nostro avviso, più che soddisfacenti. In particolare il calo ponderale da noi registrato, sia negli AGA che negli SGA, è tra i più bassi riportati in letteratura (2,3,4) ed il PN è stato recuperato in tempi particolarmente brevi negli SGA. Verosimilmente per il raggiungimento dei nostri risultati è di primaria importanza l'utilizzo della infusione nasogastrica continua che ci permette di raggiungere rapidamente QE tali da coprire e superare il fabbisogno di "mantenimento". L'apporto di elevate quantità di latte per gavage ci permette anche di ridurre i tempi delle infusioni venose, con conseguente riduzione di traumatismi per il neonato. L'infusione naso-gastrica continua, come da noi attuata, permettendoci di evidenziare facilmente la presenza di ristagni, ci ha consentito di personalizzare al massimo l'apporto alimentare, modulando gli incrementi giornalieri sì che ad ogni neonato è stato somministrato il quantitativo di alimento che era realmente in grado di "smaltire". Rispetto alla via naso-digiunale, la via naso-gastrica è, a nostro avviso, molto meno indagginosa e traumatizzante e più fisiologica, possiede il merito di evidenziare subito i segni di allarme di una possibile patologia intestinale sottostante. Così come da noi attuata, inoltre, la tecnica NG continua ci ha permesso di somministrare discreti quantitativi di latte già fino dai primi giorni di vita, si è rivelata di facile attuazione e scevra di rischi. Non abbiamo infatti registrato, nessun caso di inalazione di latte, né modificazioni dell'attività cardiorespiratoria, né lesioni traumatiche. Nel triennio esaminato abbiamo avuto un solo caso di Enterocolite Necrotizzante.

Bibliografia essenziale:

- 1- Tole S.S., Keenan W.J., Homan S.M.: Enteral feeding of low birth weight infants. *Am J Child* 1987; 141, 439-441.
- 2- Usher R.: Extreme prematurity: nutrition and growth. In Avery G.B.: *Neonatology*. Third ED. Lippincot Company, 1987, pag 275-280.
- 3- Romagnoli C., Marrocco G., Zecca E., Tomesello A., Tortolo G.: L'alimentazione nasogastrica continua nel neonato pretermine con patologia respiratoria grave. *Neonatalogica* 1990; 4 (2), 117-122.
- 4- Tortorolo G.: L'alimentazione naso-gastrica continua nel neonato di basso peso con ritardo di accrescimento intrauterino. *Ped Oggi* 1990; 10(3), 67-70.
- 5- Caramia G., Brunelli G., Catalani M.P., Freddara R.: Nutrizione del neonato di peso molto basso: apporti idrico e calorico nei primi 15 giorni di vita (Nota 1). In *Atti del Congresso: Bambino: Progetto Salute. Progressi nella Terapia e nella Assistenza Pediatrica*. Ancona 31/5-1/6, 1991.

NEONATI DA MADRE CON LES ED ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI POSITIVI: DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI.

G. Caramia, G. Brunelli, M.P. Catalani, R. Freddara, H. Valensise*, C. Romanini*, G. Pomponio°, A. Corvetta°.

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

* Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica. Università degli Studi di Ancona.

° Istituto di Clinica Medica. Università degli Studi di Ancona.

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (aPL) è un'affezione di recente individuazione, caratterizzata, sul piano clinico, da trombosi arteriose e venose, piastrinopenia e storia di aborti spontanei, e, sul piano sierologico, dalla presenza di anticorpi aPL e/o di un anticoagulante circolante. Per porre diagnosi di sindrome aPL è necessaria la contemporanea presenza di almeno un criterio clinico e di uno sierologico. L'estrinsecazione clinica della sindrome è particolarmente frequente (15-40% a seconda delle casistiche) nelle pazienti affette da LES, nelle quali pertanto la gravidanza è particolarmente a rischio, oltre che per la malattia di base, anche per la contemporanea presenza di anticorpi aPL. In particolare i rischi a cui è esposto il prodotto del concepimento, in questo caso, sono: aborto, morte endouterina del feto, prematurità, scarso accrescimento intrauterino, lupus neonatale (fotosensibilità, citopenia, blocco A-V, miocardite, epatite, polmonite, glomerulonefrite). La presenza nel siero delle donne con LES degli anticorpi aPL rappresenta un indice prognostico sfavorevole per l'andamento della gravidanza. Il trattamento più usato per la prevenzione degli incidenti ostetrici è l'associazione di prednisone (40-60 mg/die) e acido acetilsalicilico (75 mg/die). Possibile l'associazione di azatioprina nei casi a più alto rischio. Recenti segnalazioni sono apparse in letteratura sull'utilizzo di eparina ed immunoglobuline (Ig) e.v. ad alte dosi da sole o in associazione con altri farmaci. Gli Autori descrivono due casi di neonati, figli di madri entrambe affette da LES e aPL positive.

Descrizione dei casi clinici:

Nel primo caso si tratta del figlio di una donna di 32 anni in terapia per LES dal 1986, con basse dosi di prednisone, con storia di due aborti. Durante la gravidanza la signora era stata sottoposta a terapia con prednisone (20 mg/die), aspirina (200 mg/die), ed immunoglobuline ad alte dosi e.v. (boli di 20 g ciascuno praticati, ad intervalli regolari, tra la 14^a e la 32^a settimana di gestazione). La gravidanza era stata complicata nell'ultimo mese da diabete metagravidico trattato con 40 U di insulina/die. Il titolo degli aPL aveva mostrato un significativo decremento durante le prime 8 settimane di trattamento con Ig, ma successivamente era risalito ai livelli basali. Quello degli anticorpi anti DNA, invece, era andato progressivamente riducendosi. Alla 38^a settimana di gestazione nasce da taglio cesareo programmato, un bambino di 3000 g di peso (50° percentile), al 75° percentile per la lunghezza e la circonferenza cranica. Le condizioni generali del neonato

sono sempre state buone, ad eccezione di saltuari episodi di vomito e rigurgito, limitatamente ai primi giorni di vita, ed ittero che ha richiesto fototerapia per due giorni. Il dosaggio sierico delle immunoglobuline evidenzia, alla nascita, elevati livelli di IgG (1350 mg/dl) con normalità delle IgA e delle IgM. E' evidente anche una B linfoenia (609/mm³) che regredisce un mese dopo (1312/mm³). L'ECG permette di escludere l'esistenza di blocchi A-V e non sono presenti altri segni clinici e laboratoristici di lupus neonatale. Normale è lo sviluppo psicomotorio.

Nel secondo caso si tratta del figlio di una donna di 34 anni affetta da 4 anni da LES aPL positivo, con ipertensione cronica e storia di precedenti due aborti. La gravidanza era stata complicata dall'insorgenza di gestosi nell'ultima settimana. La paziente era stata trattata con idralazina (75 mg/die), daltacortene (50 mg/die fino al IV mese, poi 25 mg/die), acido acetilsalicilico (100 mg/die fino al IV mese, poi 200 mg/die fino alla fine della gravidanza). Alla 35^a settimana, nasce da taglio cesareo per sopraggiunta gestosi, una femmina di 2260 g di peso (25° percentile; al 25° anche per la lunghezza e la circonferenza cranica). Anche questo secondo caso non presenta alcun problema. Tutte le indagini sia laboratoristiche che strumentali risultano nella norma.

Entrambi i neonati hanno ricevuto allattamento artificiale.

Conclusioni:

In questi ultimi anni l'atteggiamento dell'immunologo e del ginecologo nei confronti di una gravidanza in pazienti con LES è mutato tanto che questa non è più considerata un evento da evitare; ciò fa sì che il neonatologo possa trovarsi di fronte a neonati di madre con tale patologia. Dalla nostra anche se limitata esperienza, risulta che, quando la gravidanza è adeguatamente controllata con idonee terapie, è possibile ottenere la nascita di bambini perfettamente sani, anche nei casi di gestazione a più alto rischio quale quella aPL positiva.

Bibliografia essenziale:

- 1- Buyon J.P.: Systemic lupus erythematosus and the maternal-fetal dyad. *Baillieres Clin Rheumatol* 1990; 4(1), 85-103.
- 2- Harvey C.J., Verklan T.: Systemic lupus erythematosus: obstetric and neonatal implications. *NAACOGOS Clin Issu Perinat* 1990.
- 3- Van Kerekhove C.: Lupus erithematosus in childhood: effect of maternal factors beyond neonatal disease? *Clin Rheumatol* 1990; 9(2), 168-170.
- 4- Corvetta A., Pomponio G., Lucchetti M.M., Danieli G.: *Incontri Reumatologici Romani* 1990.
- 5- Doria A., Facchinelli V., Di Lenardo L., Gambari P.F.: Lupus eritematoso sistemico e gravidanza. *Giornale di Clinica Medica* 1990; 6/7, 443-454.
- 6- Triplett D.A., Samama M.M.: *The clinical and laboratory spectrum of lupus anticoagulants. Diagnostica Stago*, 1990.

VALUTAZIONE DELL'EMISSIONE SPETTRALE DI APPARECCHIATURE PER LA FOTOTERAPIA DELL'ITTIPRO NEONATALE

M. Lombardi, C. Pantalone, G. Procaccini, G. Giovannetti

U.S.L. n. 12 - S.M.S.P. Area Fisica - ANCONA

Le apparecchiature utilizzate per la fototerapia della iperbilirubinemia neonatale emettono principalmente nella regione visibile dello spettro elettromagnetico.

Tuttavia alcuni articoli, apparsi recentemente in letteratura, hanno segnalato che alcune apparecchiature possono presentare livelli non trascurabili di emissione anche nella regione ultravioletta.

Poichè tale componente risulta non utile a scopo terapeutico e fonte di un potenziale rischio per il paziente, si è deciso di intraprendere una valutazione dell'emissione spettrale relativa alle apparecchiature di questo tipo, utilizzate presso la Divisione Pediatrica dell'Ospedale "G. Salesi" di Ancona.

A tale scopo, sono state effettuate misure di irradianza spettrale utilizzando uno spettroradiometro interfacciato ad un personal computer portatile.

Nel presente lavoro, per ciascuna apparecchiatura vengono presentati:

- 1) lo spettro di emissione nel range di lunghezza d'onda 290-800 nm;
- 2) l'irradianza totale nella regione UV-A (315-400 nm) e del visibile (400-770 nm);
- 3) l'irradianza efficace, determinata secondo la curva di efficacia spettrale ACGIH, nelle regioni UV-C (200-280 nm) ed UV-B (280-315 nm).

I risultati ottenuti, confrontati con i limiti di esposizione proposti dall'International Radiation Protection Association (IRPA), non evidenziano alcun rischio dovuto all'emissione di radiazione ultravioletta per le apparecchiature prese in esame.

IPERGLICEMIA NEONATALE CON SEGNALAZIONE DI UN CASO ATIPICO.

M. Giannetti, G. Quintini, R. Iantoni, A.M. Cacciati, T. Ricci.

Divisione Pediatrica Fano - Primario: Tullio Ricci

Si definisce iperglicemia neonatale quella condizione in cui due successive determinazioni della glicemia rivelino valori superiori a 125 mg/dl. E' di frequente riscontro nei neonati di peso molto basso sottoposti ad alimentazione parenterale totale o anche parziale. La sua incidenza varia in rapporto al peso della nascita, al grado di distress respiratorio e alla quantità di glucosio infusa. Lilien segnala iperglicemia nel 72% dei neonati pretermine con distress e nell'8% in quelli senza. Bryen riporta iperglicemia nel 20% dei neonati < 1.300 gr. con infusioni supplementari di glucosio al 10%. Quote superiori a 4-5 mg/kg/min. possono determinare, nelle prime 24-48 ore, elevati valori glicemici. Altre cause sono: infusione di lipidi, farmaci (caffeina, teofillina), sepsi, ipossia, emorragia cerebrale (e.c.), interventi chirurgici. L'iperglicemia può associarsi a glicosuria, natriuria, disidratazione per diuresi osmotica e iperosmolarità plasmatica con riduzione del volume intracellulare che può determinare e.c. nel pretermine. Il rischio di e.c. è maggiore quando la glicemia supera i 250 mg/dl e la osmolarità quella di 300 mosm/l. Alti valori di glucosio possono anche provocare rischio di setticemia da candida. Il trattamento dell'iperglicemia varia a seconda che sia transitoria, permanente o associata a fattori di rischio. Con valori transitori < a 250 mg/dl è in genere sufficiente ridurre la somministrazione di glucosio infuso; per valori superiori, invece, occorre anche iniziare terapia insulinica e infondere soluzione fisiologica. A.A. somministrano inulina pronta s.c. alla dose di 0,1-0,2 U/kg, altri arrivano a 0,5-1 U/kg/dose, monitorandone i valori. La dose, comunque, va stabilita caso per caso. Le infusioni e.v. non sembrano arrecare maggior vantaggio. Fra i vari casi osservati segnaliamo il seguente per la sua atipia. CASO CLINICO: F.M., maschio, nato da T.C., kg 3,600 viene ricoverato per grave asfissia pallida, dopo rianimazione primaria in sala parto. Gli esami routinari eseguiti sono nella norma, fatta eccezione per la presenza di una acidosi mista. Il trattamento con O_2 , $NaHCO_3$, glucosata al 5% e.v., porta a pronto miglioramento clinico e normalizzazione dell'emogasanalisi. In 6^a ora glicemia=475 mg%, glicosuria=10 gr%; un successivo valore, dopo due ore dalla sospensione della glucosata, è pressochè identico. Si somministra inulina s.c. (0,4 U/kg); abbassamento dei valori glicemici con stabile normalizzazione dopo le 24 ore. Ecografia cerebrale negativa. Il caso riportato non rientra fra quelli considerati "a rischio", in quanto non pretermine, di peso regolare e con quantità di glucosio infuse estremamente basse (2,5 mg/kg/min). Verosimilmente lo "stress" alla nascita è stato quello che ha provocato iperglicemia per stimolazione del sistema simpatico-adrenergico e successivo aumento delle catecolamine ematiche.

IMPIEGO DELLE GAMMAGLOBULINE IPERIMMUNI ANTI CYTOMEGA-LOVIRUS (CMV) IN UN NEONATO CON INFEZIONE CONGENITA.

G. Caramia, G. Brunelli, M.P. Catalani, R. Freddara.

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

Il CMV è la causa più frequente di infezione congenita virale nell'uomo. Le manifestazioni più gravi si hanno in corso di primo-infezione contratta nella prima metà della gravidanza. L' infezione congenita da CMV è per lo più asintomatica alla nascita (90-95 % dei casi). Quando sintomatica la prognosi è estremamente grave sia quoad vitam che quoad valetudinem: tali forme sono infatti gravate da una mortalità del 20% circa e da sequele a carico di SNC, occhio ed orecchio nell'80% dei casi. Non è a tutt'oggi conosciuto se l'evoluitività di alcune manifestazioni cliniche (per es. corioretinite, sordità) sia da mettere in relazione alla progressività dell'infezione. Di fatto è certo che il neonato con infezione congenita da CMV continua ad eliminare il virus per mesi ed anni dopo la nascita.

Recentemente sono entrati in commercio preparati di immunoglobuline (Ig) iperimmuni anti CMV per uso sia i.m. che e.v. Sebbene tali Ig non siano in grado di prevenire l'infezione, esistono numerose segnalazioni circa la loro efficacia nel ridurre la replicazione virale e nel limitare la gravità dell'infezione in categorie a rischio (per esempio riceventi di trapianti d'organo, pazienti affetti da LLA e LnI in chemioterapia). Il meccanismo d'azione delle Ig consisterebbe nel neutralizzare il virus in fase extracellulare e nel migliorare la fagocitosi delle cellule infettate, grazie ad una più efficace opsonizzazione.

Gli autori riferiscono la loro esperienza di impiego del preparato di Ig anti CMV per via venosa in un caso di infezione congenita sintomatica alla nascita.

Descrizione del caso clinico:

Il bambino nasce per via naturale da parto spontaneo alla 38ª settimana di gestazione. Il peso e la lunghezza sono superiori al 75° percentile per l'EG mentre la circonferenza cranica, di 33 cm, è superiore al 25°. La valutazione dell'immunità materna nei confronti del CMV, eseguita all'inizio del 4° mese di gestazione, aveva messo in evidenza la presenza di anticorpi sia della classe IgM che della classe IgG. L'isolamento del virus da urine e saliva della gestante, eseguito il mese successivo, era risultato negativo. Alla nascita le condizioni del bambino sono buone (Apgar 9 al primo e al quinto minuto). L'esame obiettivo evidenzia la presenza di organomegalia ipocondriaca (milza palpabile a 4 cm dall'arco; margine inferiore epatico a 3 cm dall'arco). Una ecotomografia cerebrale dimostra la presenza di calcificazioni endocraniche, dilatazione di modesta entità del sistema ventricolare, esiti poroencefalici di pregressa emorragia sub-ependimale.

Nulla di patologico é invece presente alla visita oculistica. I potenziali uditivi evocati evidenziano una ipoacusia per i toni gravi, ancora compatibile con la fisiologica immaturità della via acustica, da seguire longitudinalmente. L'esame neurocomportamentale eseguito nei primi giorni di vita mette in evidenza unicamente una certa ipotonia soprattutto a carico dei muscoli del collo.

Gli esami di laboratorio dimostrano la presenza di una lieve iperbilirubinemia diretta, e la positività degli anticorpi anti CMV sia nel siero (IgG valore medio, IgM valore borderline) che nel liquor (IgG valore basso, IgM assenti). La ricerca del virus, eseguita sia con la tecnica dell'ibridazione in situ che con quella dell'inoculo in colture cellulari, risulta negativa da saliva, urine e liquor, mentre risulta positiva dai linfociti del sangue periferico.

In 7ª giornata di vita il bambino viene sottoposto alla prima somministrazione e.v. di Ig anti-CMV (Cytotect della Biotest) alla dose di 2ml/kg; durante e dopo l'infusione del preparato non si registrano effetti collaterali. Somministrazioni analoghe vengono ripetute ad intervalli settimanali per un totale di 4 dosi. Mentre l'isolamento del virus dai linfociti risulta ancora positivo in occasione della seconda infusione di Ig, si registra la sua negativizzazione già dopo la terza somministrazione.

Conclusioni:

Pur essendo impossibile anche solo ipotizzare che le Ig iperimmuni anti-CMV posseggano effetti terapeutici sui danni già consolidati alla nascita di una infezione congenita contratta nelle prime epoche di gestazione, il caso da noi descritto, dimostra, anche se si ritengono necessarie ulteriori conferme, che con il loro impiego si può ottenere un arresto della replicazione virale. Se tale effetto sia duraturo nel tempo é quanto ci proponiamo di verificare seguendo longitudinalmente il paziente. Che ad esso possa poi corrispondere una migliore prognosi a distanza è attualmente solo una ragionevole speranza.

Bibliografia essenziale:

- 1- Stagno S., Pass R.F., Dworsky M.E., Britt W.J., Alfort C.A.: Congenital and Perinatal Cytomegalovirus Infections: Clinical Characteristic and Pathogenic Factors. Birth Defects: Original Articles Series 1984; 20(1),65-85.
- 2- Stagno S., Pass R.F., Cloud G., Britt W.J., Henderson R.E., Walton P.D., Veren D.A., Page F., Alford C.A.: Primary Cytomegalovirus infection in pregnancy. JAMA 1986; 256, 1904-1908.
- 3- Einsele H., Vallbracht A., Friese M., Schmidt H., Heen M., Dopfer R., Niethammer D., Waller H.D., Ehniger G.: Significant reduction of cytomegalovirus disease by prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus oral acyclovir. Bone Marrow Transplantation 1988; 3, 607-617.
- 4- Ortona L., Tumbarello M., Cauda R.: L'infezione da cytomegalovirus umano. Aggiornamento del medico 1990; 14, 659-666.

"VOI CHE SIETE I GRANDI NON SIATE SORDI ALLA NOSTRA VOGLIA DI STAR BENE"- I BAMBINI

Briganti AnnaMaria-Pediatra-N.P.I.

Ospedale civile di GROSSETO U.O. di PEDIATRIA U.S.L. n° 28 GROSSETO

Incontriamo B.,dieci anni,durante un ricovero ospedaliero per duplice frattura del setto nasale..."stavo giocando con papà "...;la sua permanenza si protrae nel tempo e questa ragazzina c'incuriosisce per il suo volto ricco di uno sguardo intelligente le cui espressioni mutano velocemente a seconda delle circostanze quel visino diventa preda dell'ANSIA e della PAURA,c'è un grande bisogno d'amare e di essere amata. Volevamo dare una sonorità a quei dialoghi silenziosi che tanto frequentemente lei ci offriva,e così' insieme cominciamo a far emergere qualcosa di piu' della punta dell'iceberg,contenente i suoi problemi.Frequenta la terza elementare,con rendimento molto scarso,dovuto alla trascuratezza dei grandi;B. non ha un punto di riferimento sicuro;faticosamente cerca di conquistarsi uno spazio di accettazione nella classe, la sua igiene è poco curata,e pensiamo che solo raramente le siano stati offerti dei "cibi buoni" kleinianamente intesi.Forse da sempre avrebbe voluto gridare le sue deprivazioni e quei maltrattamenti un po' troppo frequenti!....."stavo giocando con papà",mi ha dato un colpetto alla nuca ed io ho battuto contro il tavolo"....per due mesi non frequenta la scuola,l'ospedalizzazione fornisce calore ed una concretezza di regolarità,tutto va bene,ma solo in ospedale! A B. non è concesso godere momenti di serenità e/o tranquillità,perchè paura ed ansia sono sempre in agguato. Va a gran merito di B.il grande affetto che la lega ai suoi due fratelli,lo spirito di solidarietà ed il vicendevole scambio d'aiuto;nasce come orfana genitrice di se stessa. Il caso di B.non è isolato,ma si ripete,con tante caratteristiche simili per tanti bambini,che faticosamente tentano di conquistarsi uno spazio vitale.In questi bambini c'è una gran voglia di guadagnare palmo a palmo quel "deserto della conoscenza" e sanno che non può esserci alcun percorso programmato.Il percorso si va autodeterminando via via,si fa da se sulla base della conoscenza acquisita;è chiaro che nel deserto della conoscenza incombono i vuoti familiari e relazionali. E' sempre un'umiliazione picchiare un bambino;bambini aggrediti o picchiati dai genitori rimangono passivi,indifferenti,ma se avessero pensieri e reazioni forse sarebbero di odio.Un bambino di quasi quattro anni disegna quasi ossessivamente VIPERE e dice di amarle,ma perchè?.."le vipere sono belle perchè mangiano le mani di papà"... Assistiamo ad una lotta costante tra le parti:tra il bambino con il suo impulso a crescere e vivere e l'altra parte,quella piu' vecchia,che cerca di spingerlo indietro verso la paralisi emotiva e la morte.Cerchiamo di far nascere questi bambini non piu' timorosi o rabbiosi,facendo loro apprendere che la morte temuta è solo la perdita di

un regime di sopravvivenza nel quale si è sempre rinestati e che prima di giungere alla morte reale c'è tutto il tempo della vita fino allora non vissuto.

Per cominciare a vivere la sua vita, per abituarsi all'idea che sta nascendo F., otto anni, ha necessità di stare il minor tempo possibile in famiglia, al fine di riappropriarsi della sua capacità di essere un soggetto pensante. La sua mente comincia a respirare pensieri puliti e piano, piano comincia a gustarsi la sua libertà e la sua sicurezza. " Colui che parla a se stesso, isolato da quanto lo circonda

non vuole sentire la sua storia, ma non può smettere di mormorarla."

COME IL CONSUMO ED IL CONSUMISMO ABUSANO DEL MONDO DEI PICCOLI E DEI RAGAZZI

Briganti AnnaMria Pediatra N.P.I

OSPEDALE CIVILE DI GROSSETO U.O. DI PEDIATRIA U.S.L. n° 28 GROSSETO

In piu' inserti pubblicitari ci è dato osservare fotografie di bambini con scritte come: "qui comanda IO", poi segue il nome della marca che ha creato per loro dal corredo per i piu' piccoli, ai vestitini che fanno moda, dalle scarpine ai giocattoli educativi e divertenti, dai lettini alle carrozzine, ai passeggini, dalle poltroncine per auto ai seggioloni, dai biberon ai pannolini....oppure leggiamo: "dateci un bambino lo nutrire mo con amore, ci prenderemo cura di lui, culleremo i suoi sogni, gli daremo sicurezza; com'è possibile accettare tacitamente simili offerte! Non è possibile che un essere umano soggetto autonomo di storia divenga un oggetto "consumato". Fra le tante cose consumistamente propagandate, perchè vengano comperate per produrre maggior benessere, non possiamo dimenticare il "ciuccio", che ha conquistato ormai saldamente il ruolo di STATUS-SYMBOL del bebo'; di regola ne possiede diversi sia per forma, colore, prestazioni; talora il ciuccio viene regalato all'uscita dalla Maternità. Le occasioni d'impiego sono molteplici, ma lo scopo finale è quello di non far piangere il lattante. E qui qualche perplessità è lecita, il pianto è il principale mezzo di comunicazione con l'ambiente che lo circonda, è un segnale che va raccolto ed interpretato, è linguaggio anche se poco articolato, ed invece no, il piccolo si è sporcato? "ciuccio", piange perchè ha fame o sete, oppure è infastidito da un rumore sgradevole? ed allora "ciuccio"

Eppure siamo in tempi di dialogo. Qualcuno potrà dire che il ciuccio è il rimedio alla solitudine; ma il piccolo ha bisogno di compagnia e di esperienze sempre nuove; ha bisogno che qualcuno gli parli, gli sorrida lo prenda in braccio. Non potrà essere felice se sarà lasciato in culla con la sola compagnia di un ciuccio. Se poi fosse veramente solo potrebbe all'occorrenza far uso del suo dito, che non costa nulla ed ha un sapore migliore ed è meno vettore d'infezioni. Succhiarsi il pollice è pur sempre qualcosa di spontaneo e naturale, legato a varie motivazioni. Che dire poi dei tanti bebo' che si vedono a spasso in una carrozzina, distrattamente spinti da mamma, che guarda le vetrine, e papà che sente musica in cuffia! Il ciuccio rappresenta la base per un "optional" che la società consumistica non mancherà di rendere piu' numerosi e sofisticati, ma non per questo meno inutili. Il mondo consumistico di oggi utilizza anche la "musica" per ottenere seduzione e persuasione. Ma se è vero che la musica è ritmo, cadenza, educazione, e grazie alla musica possiamo vivere la prima provocazione vitale, che è quella del dialogo, che ci fa conquistare il senso di realtà, in cui non siamo piu' soli, ma ci proponiamo all'altro, perchè lasciarci stregare passivamente? Ulisse sfido' il canto ammaliatore delle Sirene, ma volontariamente, noi invece siamo travolti e lasciamo travolgere vittime

d'incentesimi e magia. Più della setà dei giovani d'oggi ascoltano quotidianamente musica POP, i giovani cantano urlando, come un'opposizione, una ribellione. Molti di loro d'annoiarsi e quindi ascoltano musica, vengono divorati e divorano musica in maniera quasi ossessiva; la tecnologia limita i movimenti, quindi la musica diventa uno stimolo sensoriale. La trappola è che si tende sempre di più a consumare cultura in maniera individuale, il proprio WALK-MAN, la propria T.V., con gli aspetti di telemania, i propri fumetti; oppure quando si è in gruppo la si consuma passivamente. Se non c'è comunicazione, discussione a proposito di quanto visto o sentito, se non c'è inventiva è necessario risvegliare il desiderio ed è spesso sufficiente un'idea e parlarne. Spesso la società del consumo ingabbia i giovani facendo loro credere di essere un gruppo di cui non ha bisogno, ma di cui sfrutta tutto quanto è possibile. Seguire una moda è un modo d'affermarsi, è un segno d'integrazione; ma le mode cambiano velocemente ed i canoni della bellezza mutano secondo epoche e culture. Per seguire la moda si finisce con il nascondere le cose belle e mostrare cioè che di meno bello si possiede. Un'ultima trappola del consumismo è la droga, non parlo di droga pesante non sono in grado di parlarne, ma di droghe leggere come l'ALCOOL ed il tabacco. Non che le droghe leggere e leggere uccidano come gli incidenti di motorino o di motocicletta, ma con le loro insidie devastano vite che sono in pieno sviluppo. Condividere alcool e tabacco può dare una sensazione d'euforia, di benessere; si parla con maggior facilità, si è meno timidi, è piacevole. Ma a quel punto bisogna fermarsi, spingersi oltre significa perdere il controllo di sé e magari trovarsi prigionieri della solitudine: d'altra parte è così che si diventa alcolizzati; lo ALCOOL è venduto liberamente! Passo dopo passo tanti giovani diventano prigionieri di questa droga tanto reclamizzata dalla società. I giovani che fanno uso di ALCOOL si aggrappano ad una droga considerata banale dalla società proprio per fronteggiare una società per loro troppo dura e che si arrende a loro spese, incastrandoli. "che razza siamo noi adulti che sempre ordiniamo agli altri come vivere e non sappiamo vivere. Illudendoci di star sostenendo i nostri cari noi rubiamo, inganniamo prevarichiamo, feriamo, uccidiamo il nostro prossimo. Ciascuno scarica il barile su qualcun altro, così nessuno è responsabile. Questa la si chiama civiltà" H. MILLER (come il colibrì)

Briganti AnnaMaria Pediatra N.P.I.

OSPEDALE CIVILE DI GROSSETO U.O. DI PEDIATRIA U.S.L.n° 28 GROSSETO

La mancanza d'amore non trova sostituti ed è spesso per il bambino fonte di danni fisici e psichici le cui tracce si porterà dietro per tutta la vita. Il caso di bambini non amati non è raro, ed è il bambino la vittima predestinata di queste manifestazioni, a volte aberranti del comportamento dell'adulto. I grandi non immaginano quali ripercussioni i loro atteggiamenti possano avere sul bambino; perché generalmente gli attribuiscono uno stato larvale. Ogni traccia devitalizzante subita dalla larva, devitalizza l'essere in maturazione e la farfalla rischia di essere una farfalla mancata. Nella quotidianità del nostro lavoro possiamo vedere tanti bambini, potenzialmente normodotati, ma definiti "DIVERSI" "CATTIVI" "INDISCIPLINATI" perché vittime di situazioni a rischio, tante farfalle mancate. Il fenomeno del maltrattamento è molto complesso. Secondo la definizione del CONSIGLIO D'EUROPA del 1978 per maltrattamento all'infanzia dobbiamo intendere tutti quegli atti e carenze che turbano il bambino mettendo in pericolo oltre l'integrità corporea anche quella intellettuale ed affettiva. Spesso ci accade d'osservare dei genitori "distaccati" ed "indifferenti", come pure bambini che non parlano, non ridono, si lasciano manipolare in silenzio, come fossero inerti, anche le condizioni igieniche e nutrizionali denunciano carenze di cure genitoriali protratte e non occasionali sulla cute possono anche essere presenti lesioni di varia natura. La presenza di tutti questi segni dovrà metterci in allarme e sapere che quel bambino è in una situazione di pericolo, anche pericolo di vita, e potrà avere nel tempo e col tempo tracce indelebili; in questi casi possiamo avvalorare un sospetto diagnostico di maltrattamento. Questi bambini trascurati dai genitori presentano ritardi di crescita e non solo fisica, ma anche di linguaggio, lo sviluppo cognitivo e le capacità intellettive sono differenti da altri bambini, le abitudini alimentari sono irregolari e discontinue. Solitamente scontrosi, per l'esperienza precece del maltrattamento, sono sospettosi ed incapaci d'instaurare un rapporto di fiducia con l'adulto. Non solo i bambini sotto-peso, i portatori di handicap, quelli a comportamento iperattivo-provocatorio, quelli che piangono in modo disperato o che rifiutano di attaccarsi al seno possono creare panico nei genitori e quindi scatenare maltrattamenti; ma anche i genitori sono a rischio; quando emotivamente immaturi, depressi, socialmente isolati, privi di stima reciproca, soliti manifestare un comportamento aggressivo, vittime essi stessi di maltrattamenti in età infantile. Si evidenzia in questi soggetti un'incapacità a farsi carico di un bambino, di accorgersi dei bi-

sogni piu' elementari, ed un'attribuzione di sentimenti aberranti ai propri figli una percezione distorta della realtà del bambino, che li porta ad una interpretazione quasi persecutoria dei suoi comportamenti. Le forme piu' gravi di maltrattamento fanno venire in mente il modello di: UN CAVALLO SELVAGGIO DOMATO formulato da FIERENZI nel 1913. Sono quasi tutti bambini sopraffatti e dominati dalle stesse persone che li curano e che forniscono loro qualsiasi gratificazione di cui possono usufruire, per cui sono costretti in rigidi schemi d'integrazione sia durante le cure mediche che nei rapporti con familiari psicologicamente disturbati nelle fantasie dei quali il bambino è costretto ad occupare un ruolo predeterminato, malgrado i suoi bisogni. Non è raro osservare che bambini trattati solo come oggetti si trasformano improvvisamente in soggetti il giorno in cui compiono il loro primo atto delinquenziale, perchè non hanno mai avuto dignità personale. E non dimentichiamo che sotto la maschera della piu' grande dolcezza c'è il ricatto affettivo, espressione di grande maltrattamento. Il problema piu' importante è quello d'attuare una prevenzione il piu' precocemente possibile, per poter prevenire di armonie e gravi alterazioni alle regole dell'igiene mentale infantile, nonché in individuare le famiglie definibili a rischio. Passare dalla semplice denuncia allo intervento è molto difficoltoso, soprattutto quando il nucleo familiare considera il figlio un bene esclusivo d'appartenenza. La HOT-LINE, il SELF-HELP, ed il PARENTS-AID, ed il TELEFONO-AZZURRO non servono solo a fornire un trattamento nei casi definibili d'urgenza, ma per fare in modo che l'episodio di maltrattamento resti l'unico nella storia del bambino e della famiglia. Sarebbe bene a non avere piu' testimonianze come quella di INGRID NAHUR. "La mia nascita fu un'interminabile corsa, durato diciannove anni d'esilio da me stessa e se lo stato civile si degra di attribuirmi ventinove anni d'età, in realtà io me ne riconosco appena dieci non conosco la mia infanzia, a volte mi appare come una terra straniera in preda al saccheggio....

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ammanniti M. Matassi R. Salmè G. Tolino G. Il bambino maltrattato. Il Pensiero Scientifico ROMA 1981
- 2) America human association: National analysis of official child neglect and abuse Annual Report DENVER 1980
- 3) Soulé M. La prevention medico-psycho-sociale-precocce. Congrès Intern. de Psychologie de l'enfant PARIS 1979 Enfance 1980
- 4) Brenner A. I bambini trascurati; Psicologia contemporanea 72-85
- 5) Bianco J.L. Lamy P. L'aide à l'enfance de demain. Paris Ministère Santé et Sécurité sociale Etudes et Documents 1980
- 6) Dolto F. Le parole dei bambini e l'adulto sordo A. Moravskoi 1988 MI

UN CASO DI STENOSI CONGENITA DEL COLEDOCO

G. Caramia^o, D. Lasciandro^{oo}, G. D'Angelo^o, F. Franceschini^o, M. Vignini^o, R. Lucchi^{oo}, A. Martino^{oo}

^oDivisione di Pediatria, Ospedale Salesi Ancona

^{oo}Divisione di Chirurgia Pediatrica, Ospedale Salesi Ancona

La paziente S.S., attualmente di 10 anni, fin dall'età di 3 anni presenta episodi ricorrenti caratterizzati da sub-ittero delle sclere e dolori addominali. All'epoca del primo ricovero gli esami praticati evidenziavano aumento della bilirubinemia ed alterazione degli indici di funzionalità epatica; i markers dell'epatite A e B erano negativi, così come la ricerca degli anticorpi verso i più comuni virus che possono comportare un'interessante epatico. In base alla negatività dei suddetti accertamenti ed al successivo miglioramento clinico-laboratoristico la bambina venne dimessa senza un'ipotesi diagnostica e provvedimenti terapeutici, ma solo con consigli dietetici. Saltuariamente gli episodi di sub-ittero si ripresentavano con le caratteristiche descritte, pur riservandosi un normale incremento staturale-ponderale. Nel Gennaio 91, dopo l'ennesima crisi dolorosa accompagnata da sub-ittero, la paziente giunge alla nostra osservazione: obiettivamente il dato saliente è rappresentato dalla dolenzia spiccata evocata dalla palpazione in epigastrio ed in ipocondrio dx. Gli esami praticati evidenziano alterazione degli indici di funzionalità epatica, negatività dei markers dell'epatite A, B e C, assenza di movimento anticorpale verso altri virus epatotropi, aumento dell'amilasemia. L'ecografia epatica documenta un marcato ispessimento delle pareti della colecisti, con presenza di immagini iperecogene nel suo contesto, in parte adese alla parete ed in parte mobili; consiste una notevole dilatazione del coledoco, nel cui lume sono riscontrabili gli stessi aspetti iperecogeni già descritti a carico della colecisti e del cistico. Non si repertano, peraltro, alterazioni ricostrutturali a carico del parenchima epatico mentre si osserva un ingrandimento omogeneo del pancreas, ad architettura lievemente ipocogena. Una successiva colangiografia evidenzia una marcata dilatazione della via biliare principale, del cistico ed, in misura minore, dei dotti epatici; il coledoco presenta una netta riduzione di calibro a livello della parte terminale, in prossimità della papilla, mentre la colecisti appare di forma allungata, a contorni ondulati, senza il riscontro di sicure immagini endoluminali. Si ampliarono le indagini con una colangiografia transduodenoscopica che documenta una papilla di aspetto normale; la cannulazione dimostra una stenosi del 3° distale del coledoco con modesta dilatazione del tratto a monte, senza dilatazione delle vie biliari intraepatiche, dilatazione del dotto cistico con colecisti disomorfica, mentre normale appaiono sia il decorso che il calibro del dotto di Wirsung. Viene pertanto posta diagnosi di ectasia della via biliare extraepatica e colangio-colecistite recidivante da stenosi congenita del coledoco; la paziente è stata recentemente sottoposta ad intervento chirurgico; è stata confezionata un'epatico-digiunostromia ventro-laterale transmesocolica su ansa defunzion-

nalizzata a "y" secondo Roux", previa colecistectomia.

In letteratura i casi di stenosi congenite delle vie biliari sono riportati come eccezionali, comunque generalmente a prognosi buona. Pertanto, anche in considerazione che siamo ancora in attesa del referto istologico della biopsia epatica non ci sentiamo, al momento, di esprimere per il nostro caso una prognosi con sufficiente sicurezza.

LE MALFORMAZIONI CONGENITE: EPIDEMIOLOGIA PRESSO LA DIVISIONE DI PEDIATRIA-NEONATOLOGIA DELL'OSPEDALE "G.SALESI" DI ANCONA DAL 1983 AL 1990

Caramia G., Jorini M., Taddei G., Osimani P., Cagliardini R.

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

Con un'incidenza che oscilla tra il 2 ed il 3% sul totale delle nascite, le malformazioni congenite costituiscono oggigiorno uno degli argomenti di più scottante attualità con i quali quotidianamente il Neonatologo ed il Pediatra si trovano a contatto. Infatti, avere a che fare con un neonato malformato comporta tutta una serie di implicazioni mediche, morali e sociali che non possono venire affrontate con leggerezza; cosicchè, per meglio conoscere l'esatta dimensione del problema, si è ritenuto opportuno istituire dei veri e propri Registri di Sorveglianza Epidemiologica che operassero sia in ambito zonale che nazionale. Per questo motivo, seguendo le direttive della IPIMC (Indagine Policentrica Italiana Malformazioni Congenite) e della IMER (Indagine sulle Malformazioni Congenite in Emilia-Romagna), già da vari anni è in atto nel nostro centro di Pediatria-Neonatologia uno studio volto a rilevare l'incidenza delle malformazioni cosiddette "magiori" tra i bambini nati presso l'Ospedale "G.Salesi" di Ancona (Clinica e Divisione Ostetrica).

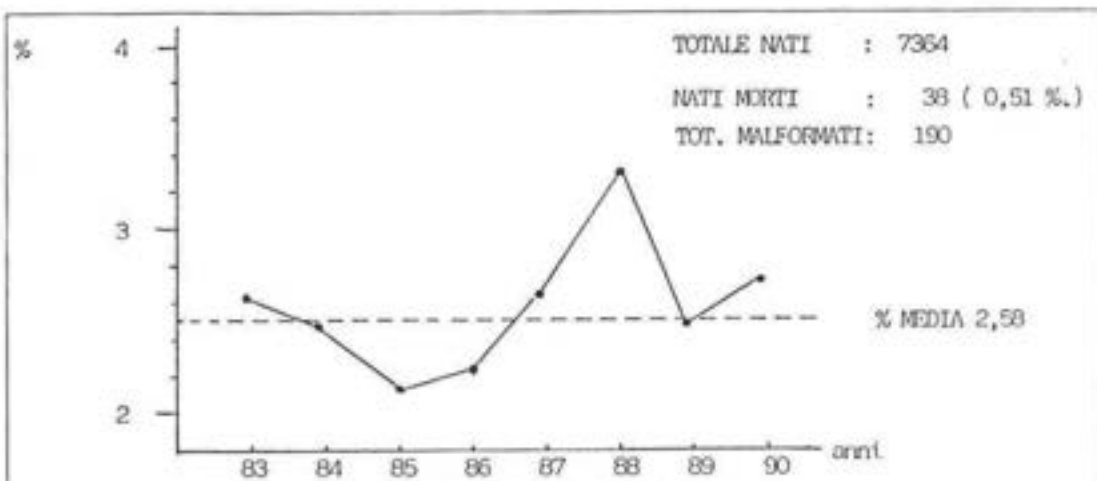
Sul totale dei 7.364 nati dall'1/1/1983 al 31/12/1990 l'incidenza globale di malformazioni è stata del 2,58% (nel grafico 1 si può notare l'andamento del fenomeno negli anni, con un picco massimo del 3,3% nel 1988 ed un minimo del 2,12% nel 1985), senza differenze tra i due sessi nè sostanziali variazioni stagionali a parte il rilievo (di non spiegabile significato) di valori percentualmente più bassi (1,94%) riscontrati nel primo trimestre di quasi tutti gli anni esaminati.

Nella tabella 1 vengono indicati i valori numerici nonché i tassi di prevalenza (per mille) osservati e attesi (questi ultimi ricavati dalle casistiche più vaste della IPIMC e della IMER) per ogni singolo difetto rilevato. Riportando solo i dati che presentavano variazioni statisticamente significative rispetto al previsto, e facendo riferimento soprattutto alla IPIMC, si può concludere quanto segue:

- le displasie scheletriche (prevalentemente displasie delle anche) e le ipoplasie superano nettamente i tassi di attesa, come pure accade, anche se in grado decisamente minore, per i piedi torti congeniti (PTC), gli onfaloceli e gli idroceli;
- inferiori alle previsioni sono risultate le gastroschisi (mai riscontrate negli otto anni di indagine) e le labiopalatocechi;
- per tutti gli altri difetti c'è stata una discreta concordanza tra l'osservato e l'atteso, con valori percentuali che non si discostano di molto dalle medie nazionali ed estere.

Considerando, infine, i vari distretti di appartenenza, si possono notare fondamentali-

mente due cose: la prima è che le malformazioni degli arti e quelle genito-urinarie costituiscono da sole quasi la metà del totale dei difetti rilevati; la seconda che non esistono sostanziali variazioni nel tempo per tutti i settori osservati, ad eccezione dell'apparato genito-urinario dove si assiste ad un notevole incremento di incidenza tra il primo (4,13%) ed il secondo (7,32%) quadriennio di indagine. Il significato di tutto ciò non è ancora ben chiaro, anche se può essere parzialmente spiegato dal fatto che, attualmente, con le moderne tecniche ecografiche prenatali vengono evidenziati quadri morbosi che altrimenti sarebbero stati diagnosticati solo più tardi. E' comunque nostro intento proseguire il più accuratamente possibile questo tipo di monitoraggio delle malformazioni congenite cosicchè, non meno che aumenterà la rilevanza numerica (e quindi statistica) dei dati in nostro possesso, si potranno ottenere sempre maggiori e più approfondite informazioni epidemiologiche. Sulla base di queste ultime si potranno così impostare eventuali tentativi di interpretazione eziopatogenetica e di identificazione dei numerosi agenti teratogeni frequentemente ipotizzati ma di fatto, a tutt'oggi, non ancora completamente conosciuti.



Graf. 1- Incidenza Malformati anni 1983-1990

	<u>ATTESO</u>		<u>OSSERVATO</u>	
	NUM.TOT.	TASSO DI PREV.(%)	NUM.TOT.	TASSO DI PREV. (%)
<u>IPCSPADIA</u>				
IMER	15,9	2,164	22	2,93
IPIMC	2,4	0,328		
<u>DISPLASIA SCHEL.</u>				
IMER	2	0,273	21	2,85
IPIMC	1,8	1,475		
<u>PTC</u>				
IPIMC	10,4	1,411	27	3,69
<u>ONFALOCELE</u>				
IMER	1,2	0,174	4	0,54
IPIMC	1,5	0,214		
<u>IDROCEFALO</u>				
IMER	2,7	0,373	7	0,95
IPIMC	2,8	0,381		
<u>LAB.PAL.SCHISI</u>				
IMER	4,3	0,597	1	0,13
IPIMC	5,8	0,797		

Tab. 1- Tassi di attesa e valori osservati

CROMOSOMA 5 AD ANELLO: DESCRIZIONE DI UN CASO.

Migliori M.V., Bonazzi P., Pettinari A., Postacchini P., *Bartolotta E., *Cherubini V., e *Cardinale G. .

Laboratorio Analisi Ospedale "G.Salesi", Ancona.

*Divisione Pediatrica Ospedale "S. Lucia", Recanati.

Segnaliamo il caso di una bambina T.G. di 22 mesi nella quale è stato individuato un cromosoma 5 ad anello.

E' questa una anomalia citogenetica molto rara essendo stata descritta precedentemente soltanto in altri 6 casi (Carrel et al 1973; Nakagome et al 1973; Suerinck et al 1978; Mac Dermot et al 1990) tre dei quali presentavano le caratteristiche fenotipiche proprie della sindrome del "cri-du-chat", mentre gli altri tre potevano essere inquadrati nell'ambito della cosiddetta "ring-sindrome" cioè presentavano solo ritardo di crescita staturo-ponderale e lievi dismorfismi con normale sviluppo psicomotorio. Questi ultimi casi sembra possano dipendere da una fusione termino-terminale del cromosoma, imputabile alla presenza di sequenze palindromiche a livello delle regioni telomeriche, senza delezioni geniche importanti.

Nei casi invece in cui si manifesta la sindrome del "cri-du-chat" si può dimostrare la delezione della banda 5 p.15.3.

La bambina T.G. presentava un grave ritardo dell'accrescimento (altezza cm 75.5 <3°cent; peso Kg. 8 <3°cent; circonferenza cranica cm 44 <3°cent), impianto basso dei padiglioni auricolari, cubito valgo, lieve ritardo delle acquisizioni psicointellettive (in via di miglioramento) e normali livelli ormonali.

L'analisi citogenetica, eseguita con bandeggio GAG e QFQ, evidenziava nel 90% delle cellule un cariotipo 46,XX,r(5)(p15q35), mentre nelle altre cellule, in seguito alla perdita del cromosoma ad anello, era presente una monosomia 5. Nei preparati prometafasici, allestiti con tecniche ad alta risoluzione, non era possibile dimostrare alcuna delezione evidente.

Sulla base dei dati clinici e dei risultati citogenetici possiamo dunque accumunare questo caso con quelli catalogati come "ring-sindrome" (Cote et al 1981), nei quali gli effetti fenotipici non dipendono dal cromosoma coinvolto, cioè da specifiche delezioni, ma probabilmente dall'instabilità mitotica tipica di ogni cromosoma ad anello che genera continuamente linee aneuploidi secondarie.

CROMOSOMA 14 AD ANELLO: FOLLOW UP A 12 MESI DI ETÀ'

Caramia G., D'Angelo G., Franceschini F., Bartolucci M.A., Nobilini A.

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

In una nostra precedente nota veniva descritto il 3° caso in Italia di cromosoma 14 ad anello (a tutt'oggi sono circa 30 le segnalazioni riportate nella letteratura mondiale): ci sembra pertanto interessante descrivere i risultati del follow up clinico-laboratoristico eseguito fino ad oggi. La bambina D.N. di mesi 12 di età ha un peso di kg 6.180 (inferiore al 3° percentile), una lunghezza di cm. 68,5 (inferiore al 3° percentile), una circonferenza cranica di cm.42 (inferiore al 3° percentile). I dismorfismi cranio-facciali osservati alla nascita (ipertelorismo, dorso nasale piatto, micrognazia, labbro superiore sporgente, rime palpebrali strette, cubito valgo) permangono immutati, clinicamente è sempre presente la tendenza all'opistotono e la facile irritabilità. All'F55 non è più apprezzabile la pigmentazione retinica giallo-biancastra, peraltro in via di attenuazione già alla fine del 1° mese di vita. Sono stazionarie le dimensioni dei ventricoli cerebrali rilevate ecograficamente; gli ultimi controlli elettroencefalografici mostrano quadri compatibili con la norma: va peraltro rilevato che è evidente un ritardo psicomotorio. Non è in evoluzione la situazione cardiologica (normalità degli ultimi reperti elettrocardiografici). Il fatto nuovo saliente è la comparsa di convulsioni tonico-cloniche esordite all'età di 8 mesi che rappresentano, come riportato in letteratura, una caratteristica tipica del quadro clinico nella evoluzione di questa cromosomopatia. Dall'età di 10 mesi, inoltre, la paziente ha iniziato a presentare I.R.R. ed, in particolare, ha recentemente sviluppato un grave quadro di broncopneumopatia a focolai multipli ad eziologia verosimilmente virale che, nonostante i provvedimenti terapeutici adottati, ha condotto progressivamente ad insufficienza respiratoria che ha richiesto l'intubazione tracheale con ventilazione assistita. Il quadro presentato dalla nostra paziente rientra nel decorso clinico comune agli altri soggetti affetti dalla stessa patologia anche se, come si desume dalla letteratura, la prognosi infausta si verifica di solito nei primi mesi di vita.

ATRESIA BILIARE NEL NEONATO

N. FILOMENI, P. SIGNORETTI*, F. ROSSI**
A. GUIDI, D. CARBONI, M. DOMENICHINI*

Pediatria, * Chirurgia Generale - Urbino

** Clinica Chirurgica Pediatrica - Bologna

L'atresia delle vie biliari extraepatiche si manifesta clinicamente con una sindrome itterica precoce: l'ipercromia mucocutanea e la colorazione ipocolica delle feci sono presenti fin dai primi giorni di vita in almeno il 70% dei casi, con incremento graduale, o leggermente fluttuante nelle prime quattro settimane, con feci di aspetto cretaceo ed untuoso cui fa riscontro la sfumatura grigioverdastra dei tegumenti. Le urine sono precocemente e stabilmente ipercromiche. L'epatomegalia - inizialmente aspecifica - è progressiva e si associa ad un andamento sempre più marcato di consistenza del viscere. La milza non è volumetricamente aumentata se non c'è ipertensione portale; non vi sono turbe digestive e lo stato generale è sorprendentemente buono. Quattro sono i segni clinici che, se contemporaneamente presenti, portano ad una sicurezza diagnostica (>80%): normale peso alla nascita, esordio precoce dell'ittero, consistenza dura del fegato, decolorazione completa delle feci. Negli esami di laboratorio si registra un notevole aumento della frazione diretta della bilirubina e della fosfatasi alcalina sieriche: la bilirubina coniugata sale progressivamente, per poi stabilizzarsi intorno a 10-20 mg/dl. Incostante è l'aumento della colesterolemia totale e della fosfatasi alcalina, più evidente l'aumento della LAP e, soprattutto, della 5-nucleotidasi.

Ma se la diagnosi di colestasi è facile, difficile risulta, sulla base dei soli dati clinici e di laboratorio, la diagnosi di atresia delle vie biliari extraepatiche. Esami complementari, quali l'ecografia, la scintigrafia con HIDA, l'agobiopsia epatica, in una discreta percentuale (87-90%) di casi, riescono a chiarire in maniera sicura la causa dell'ittero. Non potendo però mai fare una diagnosi differenziale di assoluta sicurezza fra un'epatite neonatale con colestasi completa e persistente ed un'atresia, in caso dubbio fondato su questi elementi clinici e strumentali è preferibile eseguire un'esplorazione chirurgica precoce - tra il 1° e il 2° mese di vita - piuttosto che pregiudicare - con l'attesa - le possibilità di un successo dell'eventuale intervento correttivo. Il rischio di compromettere il decor

so di un' epatite con un atto chirurgico di modesta entità (biopsia epatica e colangiografia perioperatoria) è minimo rispetto ai prevedibili vantaggi.

Caso clinico:

D.A.A. secondogenita, nata da parto eutocico alla 40° settimana, Kg 3.260, Apgar 10/10. I controlli ecografici prenatali e biomorali materni (compresi markers epatite virale B e TORCH) risultavano negativi per patologia in atto o pregressa. Gruppo sanguigno materno e della neonata B Rh positivo, bilirubinemia totale al funicolo 1,4 mg%. Viene praticato 1 mg di vit. K im.. L'emissione del meconio avviene regolarmente, l'alimentazione è regolare, le condizioni generali buone. A 48 ore dal parto si nota discreta colorazione itterica della cute e sclerale.

Si esegue bilirubinemia totale con metodica capillare, riscontrando un valore di 9,6 mg%. Si monitorizza tale parametro nelle successive 24 ore senza osservare variazioni significative. A 72 ore di vita la neonata presenta due episodi di ematemesi e clinicamente si apprezza un fegato debordante a 2 cm dall'arcata costale, di consistenza parenchimatosa. Risultano nella norma i seguenti esami: emocromo completo, glicemia, creatininemia, PCR, microves, aptoglobulina, transaminasi, elettroliti ematici, TTP, fibrinogeno, AT III, immunoelettroforesi, urine. Si rivelano un valore del TQ (29%) e della bilirubinemia (13,9 mg% tot.; 6,5 mg% lib.) francamente patologici. Tali primi dati avvalorano l'ipotesi clinica di connessione tra l'emorragia digestiva e l'epatopatia. La somministrazione di 1 mg di vit. K ev. corregge il TQ. L'ecografia cerebrale, l'Rx grafia del cranio ed il fondus oculi risultano negativi per patologie. L'ecografia epatobiliare e splenica evidenzia un fegato di dimensioni lievemente aumentate ad ecostruttura regolare, non dilatazione delle vie biliari intraepatiche, asse splenoportale di morfologia e calibro nella norma, colecisti non visualizzabile, milza regolare. L'ecografia renale esclude la presenza di uropatie malformative. La ricerca di virus epatite B, HIV, Cossackie, varicella, Epstein-Barr, TORCH, Listeria, Treponema Pallidum (reazione del T.P.H.A. e V.D.R.L.) sono negative. Gli ac. biliari totali estremamente elevati (180 nmole/l) senza un incremento percentuale dell'ac. colico significativo per ittero colestatico da causa parenchimale o intraepatica; il dosaggio del colesterolo totale e della quota esterificata non significativamente alterati; mentre notevolmente aumentati risultano i valori delle alfaFP, fosfatasi alcalina, GGT. Protidemia totale e quadro elettroforetico nella norma. La negatività delle ricerche infettivo-

logiche, l'aumento considerevole degli acidi biliari, la rapida correzione del TQ dopo somministrazione ev di vit K, orientano la diagnosi verso un quadro ostruttivo extraepatico. La Scintigrafia epatobiliare eseguita con 30 MBq di Tc 99m HIDA non dimostra presenza di tracciante in sede intestinale, avvalorando quindi l'ipotesi di atresia delle vie biliari extraepatiche. Si procede ad esplorazione chirurgica, che conferma il sospetto di atresia delle vie biliari extraepatiche, evidenzia un fegato verdastro da stasi, non cirrotico, e si confeziona enteroportocostomosi suansa alla Roux sec. Kassai I. L'esame istologico dei reperti biopsici peroperatori hanno confermato il quadro di colestasi extraepatica da atresia delle vie biliari, con estrema ipoplasia della colecisti; nella porta epatica compaiono strutture duttali di micron 200-250 di diametro. A distanza di 7 mesi dall'intervento la neonata gode ottima salute

BIBLIOGRAFIA

- 1 FUNG KP, LAU SP Differentiation between extrahepatic and intrahepatic cholestasis by discriminant analysis. *J Pediatr Child Health* Jun 1990 26 (3):132-5
- 2 TAZAWA Y, NAKAGAWA M, ABUKAWA D, WATABE M, TADA K, OHI R, KONNO T. Fall and rise variations of serum GGTP in preoperative infants with biliary atresia. *J Gastroenterol Nutr* May 1990 10 (4):555-7
- 3 DEUTSCH J, KURZ R, MULLER WD, BECKER H. Quantitative determination of LP-X in differential diagnosis and treatment of direct hyperbilirubinemia in infancy. *Z Kinderchir* Aug 1987 42 (4):230-4
- 4 VAJARADUL C, VANPRAPAR N, CHUENMEECHOW T, ONGAJYOOTI S. Use of serum gamma glutamyl transpeptidase to differentiate between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. *J Med Assoc Thai* Jul 1989 72 (7):395-9
- 5 GRUNERT D, STIER B, SCHONING M. The portal system and the hepatic artery in children with extrahepatic bile duct atresia. 2: Further duplex sonography parameters and flowmetry. *Klin Pediatr* Mar-Apr 1990 202 (2):87-93
- 6 ALTMAN PR, ABRAMSON S. Potential errors in the diagnosis and surgical management of neonatal jaundice. *J Pediatr Surg* 1985 20 (5):529-34
- 7 COX KL, STADALNIK RC, MC GAHAN JP, SANDERS K, CANNON RA, RUEBNER BH. Hepatobiliary scintigraphy with technetium-99m disofenic in evaluation of neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* Nov-Dec 1987 6 (6):885-91
- 8 BROUGH AJ, BERSTEIN J. Liver biopsy in the diagnosis of infantile obstructive jaundice. *Pediatr* 1969 43:519-26

LA SINDROME OCULO-CEREBRO-RENALE: CONTRIBUTO CASISTICO

G.RIPANTI, R.IANTORNI, M.GIAMMATTEI, M.L.TORDINI, G.F.FRANCHI, T.RICCI

Divisione Pediatrica - Fano - Primario: Tullio Ricci

La Sindrome oculo-cerebro-renale, descritta da Lowe nel 1952, è una patologia rara e colpisce quasi esclusivamente il sesso maschile con trasmissione prevalentemente di tipo recessivo, legato al sesso. La cataratta è quasi costante e già presente alla nascita, mentre i segni neurologici e l'interessamento renale compaiono più tardivamente. Ritardo psico-motorio, marcata ipotonia muscolare ed ipo-areflessia tendinea rappresentano i segni neurologici più evidenti. La compromissione renale, sempre presente, è caratterizzata da una tubulopatia complessa, che si differenzia dalla classica S. di Fanconi per l'incostante presenza di lieve o intermittente glicosuria e capacità di concentrazione renale in genere conservata; è presente una moderata proteinuria con importante fosfaturia da ridotto riassorbimento tubulare (TRP) e abbassamento della soglia tubulare per i fosfati (TaPO_4) con conseguente ipofosforemia; si associa acidosi tubulare prossimale ipercloremica, iperaminoaciduria generalizzata, frequente ipercalcemia ed iperuricemia. Completano il quadro clinico: capo voluminoso, fronte prominente, naso insellato ed altri dismorfismi oltre a ritardo staturale-ponderale e frequente rachitismo. Caso clinico: S. Filippo, nato con peso di Kg. 3,600, giunge alla nostra osservazione all'età di 6 mesi per ingravescente ipotonia, areflessia e pallore cutaneo. Il bambino risulta essere già stato operato all'età di 5 mesi, per cataratta congenita bilaterale. Negative le ricerche del gruppo TORCH effettuate. All'ingresso evidente ritardo neuro-psicomotorio e dismorfismi evocativi per una S. di Lowe. Gli esami di laboratorio rivelano una compromissione renale con proteinuria tubulare moderata, ipercalcemia, lieve acidosi metabolica, ipofosforemia, normocalcemia ed aumento della fosfatasi alcalina; già ridotto il TaPO_4 con normale TRP. Nella norma gli altri esami effettuati compreso EEG, eco renale, Rx arti. Il decorso clinico del piccolo è stato caratterizzato, dal progressivo esplicitarsi del quadro renale nel corso dei successivi 4 mesi. A 10 mesi il paziente presenta così una netta ipofosforemia, iperfosfaturia (TRP=58%) ed un'ulteriore riduzione della TaPO_4/GFR (1,65). Si aggiunge una iperaminoaciduria generalizzata con azoniemia normale e significativa ipouricemia (1,63 mg/dl) con iperuricemia e peggioramento dell'acidosi metabolica ($\text{pH}=7,20$; $\text{HCO}_3=17,3$; $\text{AEC}=-9,8$). L'aggravarsi dell'acidosi tubulare, la comparsa di importante fosfaturia con ipofosforemia, si accompagna ora ad un quadro radiologicamente evidente di rachitismo con osteoporosi e PTH lievemente aumentato. Da segnalare inoltre la presenza non di poliuria, bensì di diuresi modesta, con peso specifico urinario discretamente conservato (1020) nonostante la tubulopatia. Si inizia pertanto terapia con NaHCO_3 , vitamina D e fosforo per os. All'età di 14 mesi l'ipofosforemia è solo migliorata (3 mg/dl), è presente ancora lieve acidosi, nonostante le elevate dosi terapeutiche; peso e altezza rallentati, invariato il ritardo psico-motorio, la ipotonia e l'areflessia. La terapia della S. di Lowe è solo sintomatica. I soggetti che sopravvivono oltre i 5-6 anni entrano in una fase di stabilizzazione, di durata variabile, che permette ad alcuni di questi di raggiungere l'età adulta; la grande maggioranza arriva comunque all'exitus o per problemi neurologici o, più frequentemente, per l'instaurarsi di una insufficienza renale cronica irreversibile. In tali casi il trapianto renale non è consigliabile per l'alto grado di compromissione neurologica.

SINDROME DEL 1° E 2° ARCO BRANCHIALE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO.

G. Caramia, G. Brunelli, M.P. Catalani, R. Freddara.

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

Per sindrome del 1° e 2° arco branchiale si intende un insieme di anomalie morfologiche comprendenti: microtia (intendendo con questo termine non solo l'orecchio piccolo ma anche quello malformato), appendici preauricolari, fossette cutanee (più spesso riscontrabili lungo la linea che congiunge il trago con l'angolo della bocca), anomalie dell'orecchio medio con conseguente sordità, ipoplasia della regione malare, mascellare e, soprattutto, mandibolare, ipoplasia della muscolatura della faccia, asimmetria della rima buccale con macrostomia. Si possono associare anomalie nella funzione e nella struttura della lingua e del palato molle. La contemporanea presenza di dermoidi epibulbari e/o lipodermoidi configura il classico quadro della sindrome di Goldenhar (1952). Qualora siano anche presenti anomalie vertebrali, specie a carico del tratto cervicale della colonna, la sindrome prende il nome di Oculo-Auricolo-Vertebrale (OAV) come suggerito da Gorlin et al. nel 1963. In letteratura sono, comunque, riportati numerosi quadri clinici in base alla variabilità del pattern di anomalie sopradescritte. Le anomalie a carico dell'orecchio possono essere mono- o, più raramente, bilaterali. Più spesso è colpito il lato destro. Nel 99% dei casi l'ipoplasia della mandibola è ipsilaterale alla microtia e, nel caso di malformazione bilaterale delle orecchie, è ipsilaterale all'orecchio più compromesso. Quali anomalie associate, sono state descritte: labio e/o palatoschisi, cardiopatie congenite, anomalie renali e del tratto gastroenterico. Solo in una minoranza dei casi è descritto deficit mentale. Considerando anche i casi pauci-sintomatici la frequenza della sindrome è stimata essere di circa 1 caso ogni 3000-5000 nati. L'etiologia della affezione rimane sconosciuta. Nella grande maggioranza dei casi la sindrome è la conseguenza di un evento sporadico durante l'embriogenesi.

Descrizione del caso clinico:

La paziente nasce con parto eutocico alla 42ª settimana di gestazione, da gravidanza decorsa con polidramnios, da genitori sani, non consanguinei. Il peso e la lunghezza alla nascita sono al 50° percentile mentre la circonferenza cranica è superiore al 90°. Già alla nascita risultano evidenti le stigmati della sindrome ed in particolare: grave deformità bilaterale dei padiglioni auricolari con atresia dei condotti uditivi esterni, orecchio destro ad impianto molto basso ed anteriorizzato; appendice preauricolare a sinistra; fossette cutanee alla guancia destra e sulla regione mentoniera a sinistra; evidente asimmetria del viso per ipoplasia dell'emifaccia destra, degli occhi (con occhio destro più piccolo del sinistro) e della bocca (per stiramento verso destra e in basso dell'angolo

destro, più evidente nel pianto) con macrostomia; anchiloglossia, che ha condizionato, nei primi giorni di vita, una difficoltà all'alimentazione per os, poi progressivamente migliorata. Quali reperti clinici associati si segnalano metatarso varo bilaterale e soffio cardiaco sistolico 2/6 al centrum cordis.

La radiografia dello scheletro non mette in evidenza anomalie della colonna vertebrale. Indagini ecotomografiche e radiografiche eseguite per lo studio dell'apparato urinario rivelano l'esistenza di un reflusso vescico-ureterale bilaterale con associata displasia ed ectopia del rene sinistro. L'ecotomografia cerebrale é nella norma. L'ecocardiogramma 2d pone diagnosi di piccolo DIV. Nulla di patologico é presente a carico dell'occhio. L'esecuzione dei potenziali uditivi evocati rivela la normalità della via acustica. La TAC del cranio, eseguita all'età di 4 mesi, evidenzia: ipoplasia dell'arco zigomatico di destra parzialmente aplasico; cassa timpanica dx nettamente rudimentale; cassa timpanica sx più evidente con catena ossiculare rudimentale; normalità dell'orecchio interno bilateralmente. Lo sviluppo psichico é nella norma per l'età.

Conclusioni:

Grazie agli attuali mezzi di recupero (chirurgia plastica, microchirurgia dell'orecchio, protesizzazione precoce) il destino di questi bambini é oggi diventato meno pesante. Poiché il loro potenziale psichico é normale, ogni sforzo deve essere compiuto onde garantire i risultati migliori sia per quanto riguarda lo sviluppo del linguaggio sia per il recupero estetico. Essendo possibile la contemporanea presenza di anomalie degli organi interni, una attenta valutazione deve essere fatta al fine di una loro precoce individuazione e terapia.

Bibliografia essenziale:

- 1- Caramia G., Di Battista C., Botticelli A.: La sindrome di Goldenhar. *Minerva Pediatrica* 1968.
- 2- Rollnick B. R., Kaye C.I., Nagatoshi K., Hauck W., Martin A.O.: Oculoauriculovertebral Dysplasia and variants: Phenotypic Characteristics of 294 Patients. *Am J Med Gen* 1987; 26, 361-375.
- 3- Boles D.J., Bodurtha J., Nance W.E.: Goldenhar complex in discordant monozygotic twins: a case report and review of the literature. *Am J Med Gen* 1987; 28, 103-109.
- 4- Jongbloet P.H.: Goldenhar syndrome and overlapping dysplasias, in vitro fertilisation and ovopatry. *J Med Gen* 1987; 24, 616-620.
- 5- Jones K.L.: Facio-Auriculo-Vertebral Spectrum. In *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, fourth edition; W.B. Saunders Company, 1988: pagine 584-587.
- 6- McKusick V.A.: Oculoauriculovertebral dysplasia. In *Mendelian Inheritance in Man*, Eighth edition. The J. Hopkins University Press, Baltimore and London, 1988: pagine 536 e 1112-1113.
- 7- Hennekam R.C., Nieuwenhuizen O., Gooskens R.H.: Paroxysmal intracranial hypertension and oculoauriculovertebral dysplasia. *J Genet Hum* 1989; 37, 437-438.

SINDROME OCULO-DENTO-DIGITALE (ODD): DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO DIAGNOSTICATO ALLA NASCITA.

G. Caramia, G. Brunelli, M.P. Catalani, R. Freddara.

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

La sindrome Oculo-Dento-Digitale, descritta per la prima volta da Lohman nel 1920 è una rara affezione caratterizzata da microftalmia, naso affilato con ali ipoplasiche, sindattilia alle mani ed ipoplasia dello smalto dentario. A quanto ci risulta, in letteratura ne sono stati descritti meno di cinquanta casi.

Dal punto di vista genetico si tratta di una sindrome a trasmissione autosomica dominante con espressività variabile. Molti casi possono rappresentare delle nuove mutazioni.

Descrizione del caso clinico

La bambina è la secondogenita di due genitori sani non consanguinei. Al momento del concepimento l'età del padre è di 35 anni e quella della madre di 32. Il fratello, di 17 mesi, è sano.

La bambina nasce, dopo una gravidanza decorsa regolarmente, da taglio cesareo per pregresso cesareo alla 37ª settimana di gestazione. Il peso neonatale è di 2560 g (25º percentile per l'età), la lunghezza e la circonferenza cranica sono al 50º percentile.

In 1ª e 2ª giornata di vita la paziente presenta alcuni episodi di vomito ematico con normalità delle prove di coagulazione.

Già alla nascita appaiono evidenti le seguenti note dismorfiche: microftalmia con rima palpebrale corta; naso sottile con spiccata ipoplasia delle ali e narici piccole; micrognazia; sindattilia completa, bilaterale e simmetrica tra 4º e 5º dito delle mani associata a camptodattilia delle stesse dita. Dita dei piedi corte. Nulla di patologico è presente a carico di torace, cuore ed addome. L'esame neurocomportamentale risulta nella norma per l'età.

La radiografia dello scheletro evidenzia, a carico delle mani, l'ipoplasia della falange intermedia del 4º dito e l'assenza della stessa a livello del 5º dito bilateralmente e, a carico dei piedi, l'assenza della falange intermedia in tutte le dita. Null'altro di patologico è presente a carico degli altri segmenti ossei esaminati.

Nella norma sono risultate le ecotomografie cerebrale e renale. La visita oculistica conferma la microftalmia ed esclude l'esistenza di patologie a carico dell'iride, della cornea, del cristallino e del fundus.

Conclusioni

L'insieme dei dati clinici e radiologici ci ha permesso di porre diagnosi di sindrome Oculo-Dento-Digitale. Dai dati della letteratura emerge che i pazienti affetti da tale

sindrome hanno uno sviluppo psichico regolare. Dal punto di vista neurologico sono stati segnalati sporadici casi di atassia e disartria. L'insorgenza anche tardiva di glaucoma ad angolo aperto indica la necessità di un follow-up oculistico. La sindattilia può essere corretta chirurgicamente per lo più con buoni risultati funzionali. A carico degli annessi possono comparire, durante lo sviluppo, ipoplasia dello smalto dentario e capelli radi e sottili. In alcuni casi è stata descritta, quale reperto associato, una ipoacusia di conduzione ed, in un numero ancora minore di casi, una palatoschisi.

Il caso da noi descritto è caratteristico sia per le alterazioni della facies e delle mani, che ci hanno permesso di individuare la sindrome già in epoca neonatale, sia per i reperti radiografici a carico delle estremità. L'assenza di note dismorfiche correlabili con la sindrome ODD a carico dei familiari del propositus ci induce a ritenere che il nostro caso rappresenti il risultato di una mutazione *de novo*. Attualmente la paziente ha 4 mesi; con la crescita i dismorfismi facciali sembrano diventare esteticamente più accettabili. Lo sviluppo neuropsichico è nella norma.

Bibliografia essenziale:

- 1- Gorlin R.J., Meskin L.H., Gerne J.W.: Oculodentodigital dysplasia. *J Pediatr* 1963: 63, 69-75.
- 2- Thoden C.J., Ryppy S., Kuntunen P.: Oculodentodigital dysplasia syndrome: report of four cases. *Acta Paediatr Scand* 1977: 66, 635-638.
- 3- Jorgenson R.J.: Oculo-Mandibulo-Facial Syndrome. In *Birth Defects Compendium*, Second Edition, Bergsma D. Ed, Alan R. Liss, Inc, New York, 1979, pag. 797.
- 4- Patton M.A. and Laurence K.M.: Three new cases of oculodentodigital (ODD) syndrome: development of the facial phenotype. *J Med Genet* 1985: 22, 386-389.
- 5- Jones K.L.: Oculodentodigital syndrome. In *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, fourth edition; W.B. Saunders Company, 1988; pagine 230-231.
- 6- McKusick V.A.: Oculodentodigital dysplasia. In *Mendelian Inheritance in Man*, Eighth edition. The J. Hopkins University Press, Baltimore and London, 1988; pagine 535-536.

LINFEDEMA CONGENITO DI GAMBA E PIEDE DX IN BAMBINA DI 7 MESI.

Luciano Leone, Paolo F. Ippoliti

Ospedale SS. Benvenuto e Rocco - USL n.13, Osimo (AN)

M.A.P., ♀, di mesi 7, giunge alla nostra osservazione poiché da pochi giorni presenta tumefazione del piede e della gamba dx sino al ginocchio, in assenza di segni di flogosi e di functio laesa. Anamnesi personale e familiare muta.

E.o.: Arto inf. dx dal ginocchio al piede > sn:

polpaccio: dx cm 18 sn cm 17;

piede: dx cm 14,5 sn cm 13.

Fovea positiva al dorso del piede dx. Polsi femorale e popliteo apprezzabili. Assenti segni di flogosi, eterometria, soffi vascolari, deficit motori.

Dati di laboratorio (emocromo, elettroliti sierici, creatinina, urea, protidogramma, parametri epatici, indici di flogosi, fibrinogeno, es.urine) nella norma.

Rx ed Ecografia dell'arto inf. dx: ndn., in particolare non formazioni vascolari anomale o cistiche.

Ecodoppler ad arterie e vene femorali: flussimetria simmetrica.

Ecografia dell'addome: ndn., assenza di masse occupanti spazio e di asimmetria degli organi pari o mediani.

Viene posta diagnosi di "linfedema congenito di gamba e piede dx", e la Bambina viene seguita clinicamente. Il controllo a distanza di 6 mesi (età della Paziente 13 mesi) dimostra:

polpaccio: dx cm 19 sn cm 18,5;

piede: dx cm 16 sn cm 15;

con tendenza dunque ad attenuazione della differenza tra i 2 arti, essendosi ridotta da 1 a 0,5 cm la differenza a livello del polpaccio, e da 1,5 a 1 cm la differenza a livello del piede.

./.

LINFEDEMA CONGENITO DI GAMBA E PIEDE DX IN BAMBINA DI 7 MESI.

segue ./.

In presenza di una tumefazione distrettuale asimmetrica la diagnosi differenziale va posta rispetto a:

A) Patologie sistemiche:

- 1- Dermatopolimiosite
- 2- LES
- 3- Connettiviti
- 4- Emisomatopertrofia
- 5- S.di Klippel-Trenaunay-Weber.

B) Patologie distrettuali:

- 1- Malformazioni vascolari
- 2- Flebiti
- 3- Compressioni estrinseche sui vasi venosi e linfatici
- 4- Malformazioni linfatiche = Linfedema congenito
- 5- Linfedema congenito autosomico recessivo (McKusick 24744)
- 6- Patologie scheletriche.

Il linfedema congenito è dato da una stasi cronica di linfa per insufficiente sviluppo o per ostruzione delle vie linfatiche di una o più regioni, con conseguente diffuso rigonfiamento di cute e sottocutaneo e, in minor misura, di altre parti molli.

L'anatomia patologica evidenzia talora abnorme incremento della componente muscolare dei linfatici afferenti ai linfonodi distrettuali con progressiva sclerosi di tali linfonodi.

Si tratta di una condizione rara, la quale ha più frequentemente risoluzione spontanea, necessita talora, invece, di intervento di microchirurgia per shunt linfatico-venoso nei casi più gravi (10 ca si in 8 anni presso la Clinica Chirurgica Pediatrica di Bologna, dei quali 2 agli arti sup., 8 agli arti inf.).

Bibliografia:

- R.Domini, M.Lima: Novità nel trattamento del linfedema congenito pe diatrico. *Pediatrica* 2 (4): 35, 1986.
- R.Domini, M.Lima: Microchirurgia pediatrica: attualità e prospettive. *Pediatrica* 5 (2): 35, 1989.

MALFORMAZIONI ANO-RETTALI ED ANOMALIE ASSOCIATE
CONTRIBUTO CASISTICO ORIGINALE

A.M. Casciati, G. Quintini, M.L. Tordini, G. Ripanti, T. Ricci.

Divisione Pediatrica Fano - Primario: Tullio Ricci.

Una delle anomalie congenite più comuni del tratto gastro-intestinale è rappresentata dalle malformazioni ano-rettali (MAR), che costituiscono circa il 25% della patologia congenita di tale apparato. La loro incidenza viene stimata nell'ordine di 1:5.000 nati vivi. E' rilevante il fatto che le MAR, oltre a richiedere solitamente l'intervento chirurgico già nel periodo neonatale, possono essere associate - con una certa frequenza - a malformazioni ed anomalie di altri organi ed apparati. Harse W. ritrova tale associazione nel 28% dei casi, Mayo C.W. nel 72%. In una recente casistica di 96 casi di MAR osservati all'Istituto Gaslini di Genova nel periodo 1980-1988, Lerone M. e collaboratori affermano che tale associazione si è manifestata in 49 casi, pari al 51,04%, con una lieve prevalenza nel sesso maschile. L'apparato genito-urinario, secondo il Lerone, sembra essere quello più frequentemente coinvolto con percentuale pari al 32,29%, seguito dalle alterazioni della colonna vertebrale con il 18,74% e dalle malformazioni cardiache con il 12,5%. Seguono, poi, numerose malformazioni associate a quelle di altri organi, ma con percentuale nettamente inferiore.

Su quattro casi di malformazioni ano-rettali da noi osservati, due non presentavano alcuna anomalia associata, un altro evidenziava una malformazione delle vie urinarie, mentre il quarto mostrava una associazione dovuta alla presenza di ipoplasia polmonare e destro-rotazione cardiaca.

Riportiamo quest'ultimo caso in quanto la letteratura da noi esaminata non accenna a tale associazione malformativa.

M.L. Sesso maschile, nato a termine da parto eutocico dopo gravidanza regolarmente condotta. E' stata evidenziata alla nascita una atresia anorettale con fistola retto-perineale che ha richiesto l'intervento chirurgico di ano-plastica perineale nella I^o giornata di vita. Una rx del torace, eseguita a completamento delle indagini diagnostiche, ha indotto a sospettare la presenza di una ipoplasia polmonare destra con destrocardia. Le successive indagini hanno comprovato l'anomalia congenita polmonare, mentre il tracciato ECGrafico non ha confermato il sospetto di destrocardia, bensì quello di una destrorotazione cardiaca.

La segnalazione tende a fornire un contributo casistico originale e vuole sottolineare l'opportunità di eseguire, in caso di MAR, ulteriori indagini allo scopo di mettere in luce altre possibili anomalie, considerata l'alta percentuale di associazioni malformative.

LINFANGIOMA CISTICO DEL MEDIASTINO

N. FILOMENI, A. GUIDI, P. SIGNORETTI*

Divione Pediatria,* Divisione Chirurgia Generale - Urbino

Le cisti ed i tumori del mediastino infantili non sono rari. Il manifestarsi clinico di tali masse è essenzialmente quello di una affezione in espansione, occupante spazio e che per tale ragione rivela la propria sede. I sintomi di fronte ai quali ci si trova più di frequente sono rappresentati dal dolore toracico, dalla tosse, dalle difficoltà respiratorie, dall'emottisi dalla disfagia e dalla perdita di peso. È abbastanza caratteristico che un gran numero di queste cisti e tumori, anche se di dimensioni cospicue, rimangono asintomatici e possono rappresentare un reperto casuale alla radiografia del torace.

Caso Clinico: F.E., maschio, di anni 8, ricoverato in reparto pediatrico in seguito ad episodio febbrile (39°C), dolore retrosternale ed episodio lipotimico. L'obiettività toracica evidenziava una modesta ipofonesi delle apofisi spinose (I-VI) toracica. Eseguito un Rx torace, negativo per lesioni parenchimali, evidenzia una opacità mediastinica-paravertebrale di sinistra, che si disloca con maggior asse longitudinale posteriormente al cuore e al peduncolo vasale, l'esofago baritato appare dislocato in avanti e medialmente. Una scopia del torace non dimostra la pulsatilità di tale massa. Si eseguono angioTAC ed angiografia aortica per escludere una dissecazione aortica. La TC evidenzia la formazione solida ovalare, a contenuto fluido colloideo. Una ecografia addominale, sollecitata dal reperto di un capezzolo sinistro sopranumerario evidenzia un doppio distretto pieloureterale sinistro. Con il sospetto di una neoformazione cistica mediastinica, il paziente viene sottoposto ad intervento chirurgico (operatore Prof. R. Domini) di asportazione di voluminoso (come pompelmo, iperteso, a contenuto liquido citrino ed anche "cioccolato") linfangioma cistico pluricamerato, periaortico e periesofageo. La neoformazione è alloggiata nel mediastino posteriore con diffusione verso la parete toracica posterolaterale, ingloba le arterie intercostali (legate e sezionate), le diramazioni vagali (vengono risparmiate), aderisce lassamente alla parete esofagea, mentre è murata sulla parete anteriore dell'aorta discendente. L'asportazione risulta completa. A distanza di 3 mesi il bambino gode ottima salute. (Fig.1 Rx Torace; Fig.2 TC Torace).

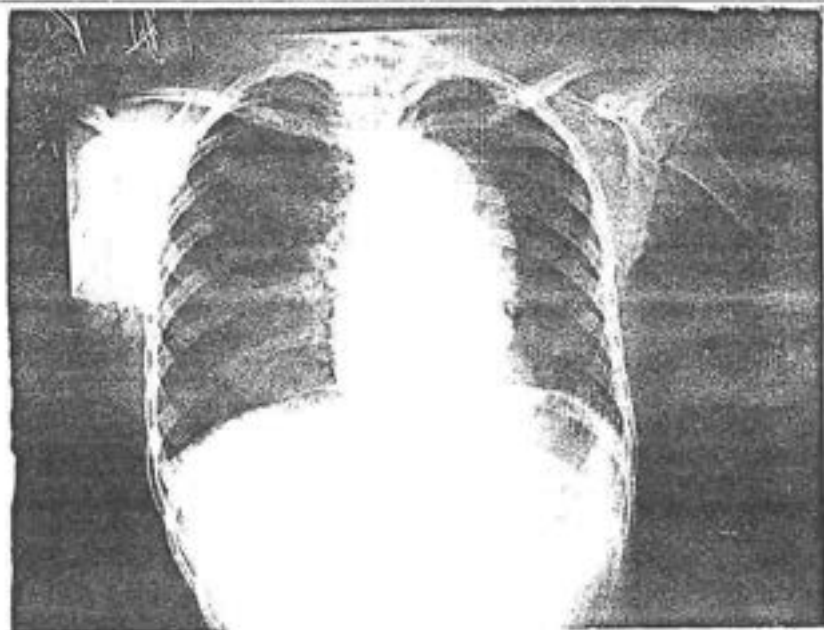


FIG.1

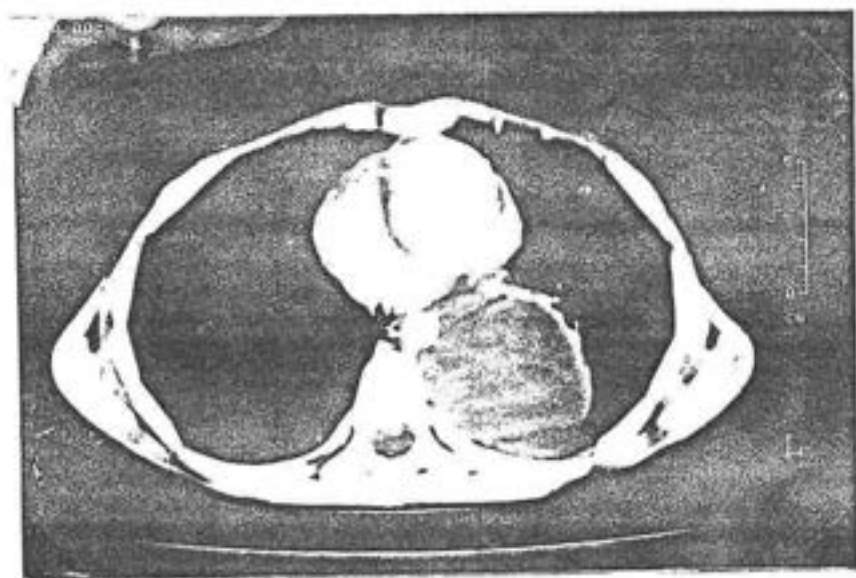


FIG.2

TRASPOSIZIONE DEI GROSSI VASI (TGV): CASO CLINICO.

*Guerrini D., *Castellini R., **Bocci G., **Coderoni B.

*Div. Pediatria USL 20 Camerino.

**Div. Cardiologia-UTIC USL 20 Camerino.

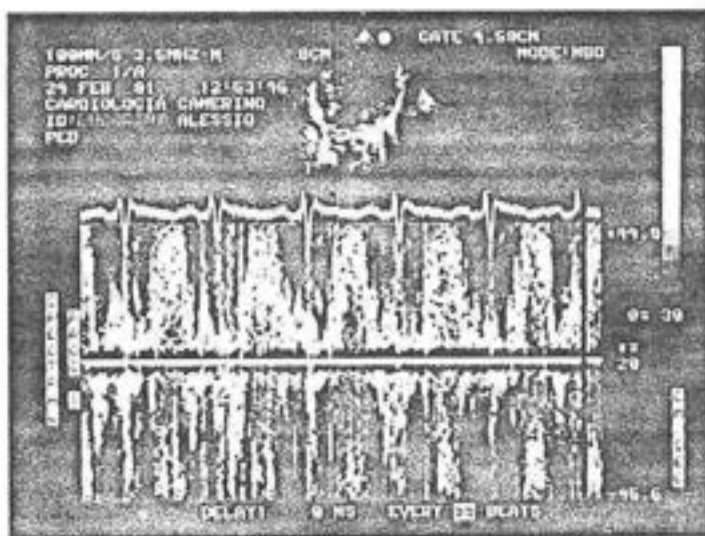
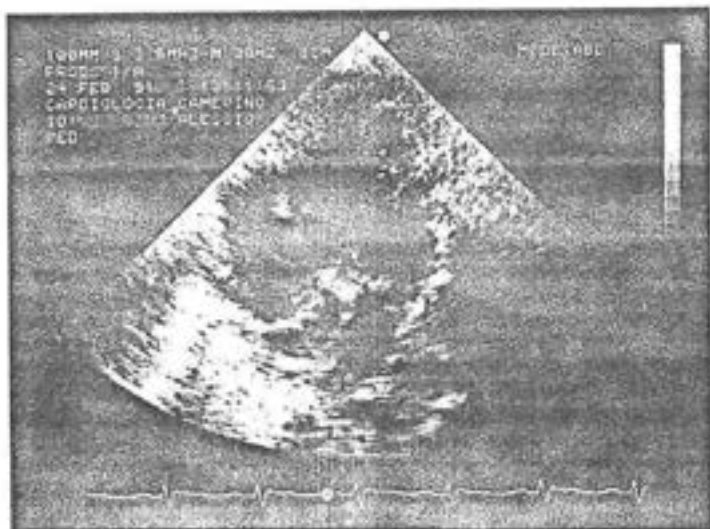
La TGV e' la causa piu' frequente di cianosi neonatale di origine cardiaca (5-8% del totale delle cardiopatie congenite). Tale malformazione consiste in una inversione dell'origine dell'aorta e dell'arteria polmonare, che nascono la prima dal ventricolo destro e la seconda dal ventricolo sinistro. I circoli sistemico e polmonare risultano funzionalmente in parallelo, senza possibilita' di interscambio; la sopravvivenza del neonato e' affidata alla presenza di altre anomalie, come DIA o DIV (con shunt bidirezionale) o dotto arterioso pervio (con shunt sistemico-polmonare) che permettono una commistione tra sangue arterioso e sangue venoso.

CASO CLINICO: L. A., nato da prima gravidanza, condotta regolarmente ed espletata a termine con parto eutocico, Appar 8-10-10, KG 3.270, L. cm 52, c.c. cm 33, F.C. circa 130 bpm, F.R. 45 atti/min, volto lievemente tumefatto, minimi segni di post-maturita'. Il neonato ha presentato prontamente una buona reattivita' all'ambiente, anche se durante il pianto e la suzione compariva una modesta cianosi labiale.

E.O.: attivita' cardiaca ritmica, in assenza di reperti patologici, polsi periferici iso e normosfigmici, non organomegalia, emitoraci simmetrici normoespansibili, non stasi polmonare clinicamente evidente, non distress respiratorio. La somministrazione di O₂ migliorava lievemente la pur modesta cianosi; nel sospetto di cianosi di origine cardiaca, si effettuava la misurazione della saturazione funzionale di O₂ dell'Hb, mediante saturimetro, che evidenziava valori di 40 %, che salivano al 55 % dopo O₂ terapia (5 l/min). All'Rx torace in ap si osservava un fascio vascolare stretto, non cardiomegalia. Emogasanalisi da prelievo venoso: pO₂: 21, pCO₂: 39, ph: 7.31. ECG: ipertrofia ventricolare dx. Ecocardiogramma: aorta ad origine da un ventricolo morfologicamente destro, dilatato; art. polmonare ad origine da un ventricolo morfologicamente sinistro; DIA tipo OS, con evidenza di shunt bidirezionale; tricuspide ispessita.

Per ulteriori approfondimenti diagnostici, il neonato e' stato trasferito presso un centro cardiologico, dove e' stata confermata la diagnosi di TGV con DIA tipo OS.

CONCLUSIONI: Il caso clinico presentato e' emblematico di come una lieve cianosi neonatale possa far sospettare una patologia importante e grave. Utile l'uso del saturimetro, metodica semplice e non invasiva, che ha permesso un orientamento diagnostico di massima, discriminando tra una cianosi di origine cardiaca e polmonare; di secondo livello l'ECG e l' Rx Torace; decisivi i reperti ecocardiografici.



NUOVO CASO DI SEQUENZA SIRENOMELICA IN GEMELLO MONOZIGOTE

Caporali R. Morelli M.

Divisione di Pediatria U.S.L. 21 CASENTINO - BIBBIENA (Ar)

La sirenomelia o sindrome di regressione caudale è un raro difetto di sviluppo dell'asse posteriore del blastema caudale che avviene durante la terza settimana di vita.

Questo difetto ricorre in uno su sessantamila nati con preponderanza nel sesso maschile ed è più frequente in uno dei gemelli monozigoti.

Descrizione:

B.P. secondo nato il 20/10/1990 alla 38a settimana di gestazione con parto cesareo gemellare, effettuato per sofferenza fetale, presentava completa fusione degli arti inferiori con allineamento posteriore di ginocchia e piedi, bacino a cuneo, ano imperforato e abbozzo genitale con fossetta navicolare a fondo cieco e assenza dello scroto.

Lo sviluppo del segmento superiore del corpo era apparentemente normale. L'Apgar al 5° minuto era dieci. Il peso Kg. 1950.

Il cordone ombelicale molto sottile, fornito di due arterie e di una vena, si riuniva ad una unica placenta a circa 2 cm. dal cordone del gemello che, subito dopo l'inserzione, formava intorno a questo un nodo "sabaudo".

Il gemello primo nato di peso di Kg. 2660 presentava aspetto completamente normale e buona vitalità.

Il bambino, trasferito in reparto chirurgico, ha subito in terza giornata di vita una laparotomia esplorativa che ha confermato l'assenza completa dell'apparato renale, del retto e dell'ultima parte del colon discendente. E' stato rinvenuto un abbozzo testicolare a sinistra.

I difetti assolutamente incompatibili con la vita hanno provocato il decesso in 4ª giornata.

IGROMA CISTICO FETALE - DESCRIZIONE E CONSIDERAZIONI SU DI UN CASO CLINICO.

P.F. PERRI, A. MERCURI, A. CORNELI.

Divisione di Pediatria - Ospedale di TOLENTINO (MC).

Introduzione: Gli igromi cistici consistono in malformazioni congenite del sistema linfatico che appaiono come cavità singole o multiple localizzate prevalentemente nelle regioni del collo. Si pensa che gli igromi cistici derivino da una mancata comunicazione dei vasi linfatici fetali del collo con il sistema venoso. L'igroma cistico può associarsi ad una grave idrope con edema cutaneo, ascite e versamenti pleurici e pericardici, cui consegue la morte del feto. A volte si può verificare la regressione degli igromi cistici e la risoluzione dell'edema; in altri casi permangono il pterigium colli e/o edemi periferici localizzati (Fig. 1).

Caso clinico: Terzigravida secondipara di anni 39. I precedenti 2 figli sono sani e normali. Non risulta nulla di patologico all'anamnesi familiare. In 14°sett. un esame ecografico evidenzia uno stato anasarcatico del feto (edema cutaneo, versamento toracico) e presenza nelle regioni del collo di formazioni concamerate con tenui setti interni del diametro di 5-6 mm. (Fig. 2). A 17 sett. la gravidanza interrotta dà esito ad un feto di sesso maschile del peso di 180 g e della lunghezza di 10,5 cm presentante una voluminosa tumefazione del collo più marcata a carico delle regioni laterali e posteriori. Si evidenzia inoltre un edema cutaneo meno marcato agli arti. (Fig. 3) All'esame autoptico viene evidenziata idrope fetale con abbondante versamento pleurico bilaterale e modica ascite. Il cariotipo eseguito da prelievi cutanei, analizzando 25 microfotografie di cellule in metafase, risulta normale (46 xy).

Conclusioni: L'igroma cistico è stato osservato in diverse sindromi con o senza anomalie cromosomiche. Il primo gruppo comprende la S. di Turner, le Trisomie 21, 18, 13, 13q-, 18q-, la Traslocazione 11-22. Nel secondo gruppo rientrano la S. di Noonan, la S. feto-alcolica e le sindromi letali dello pterigio multiplo. La S. di Turner e le altre aneuploidie cromosomiche presentano un basso indice di ricorrenza, mentre le alterazioni di un singolo gene si trasmettono come carattere autosomico recessivo. Pertanto soprattutto quando viene dimostrato un cariotipo normale, come nel caso presentato, si impone una attenta monitoraggio ecotomografica di future gravidanze.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Chervenak F.A. et al: Fetal Cystic Hygroma. Cause and Natural History, N.Eng.J.Med. 309, 822, 1983.
- 2) Carr R.F. et al: Fetal Cystic Hygroma and Turner's Syndrome. Am. J. Dis. Child. 140, 580, 1986.

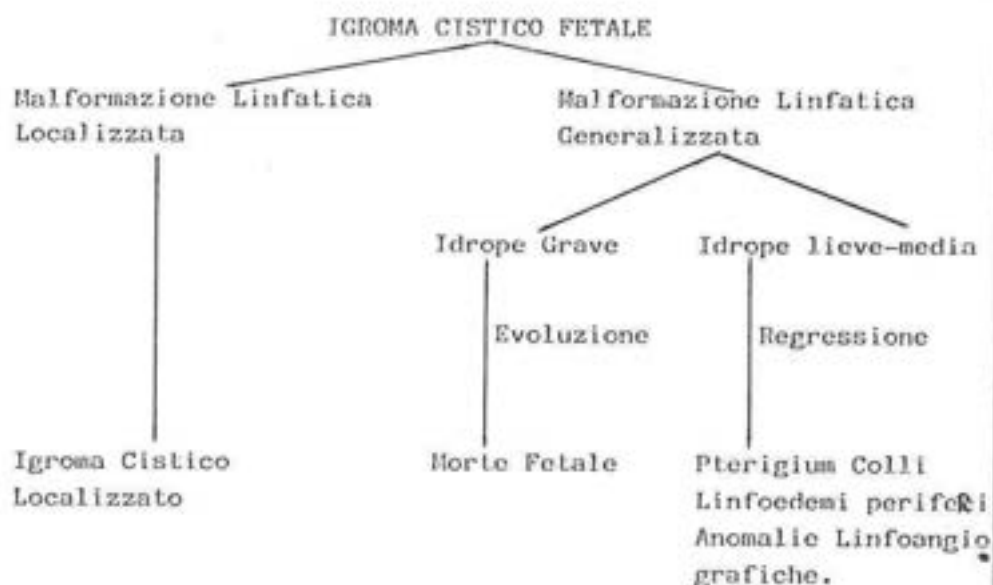


Fig. 1 Storia Naturale dell'Igroma Cistico Fetale.

OSPEDALE TOLENTINO
REPARTO RADIOLOGIA

SEP 18 89
TIME 11:12

SECTOR
DEPTH 8.7 CM
FRAME 0

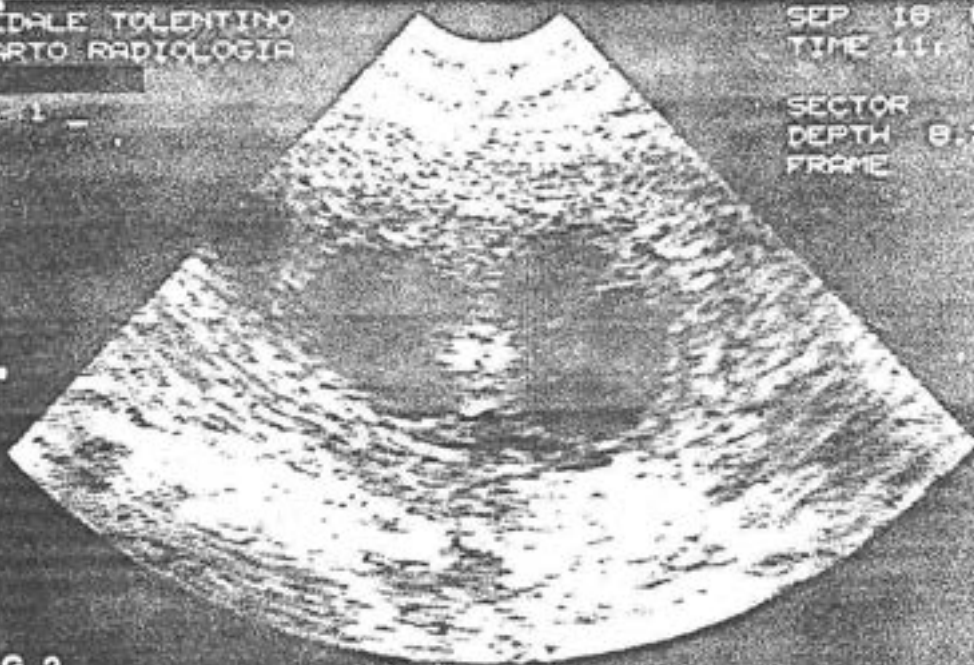


FIG. 2



Sindrome di Klinefelter variante 49XXXXY-descrizione di un caso clinico.

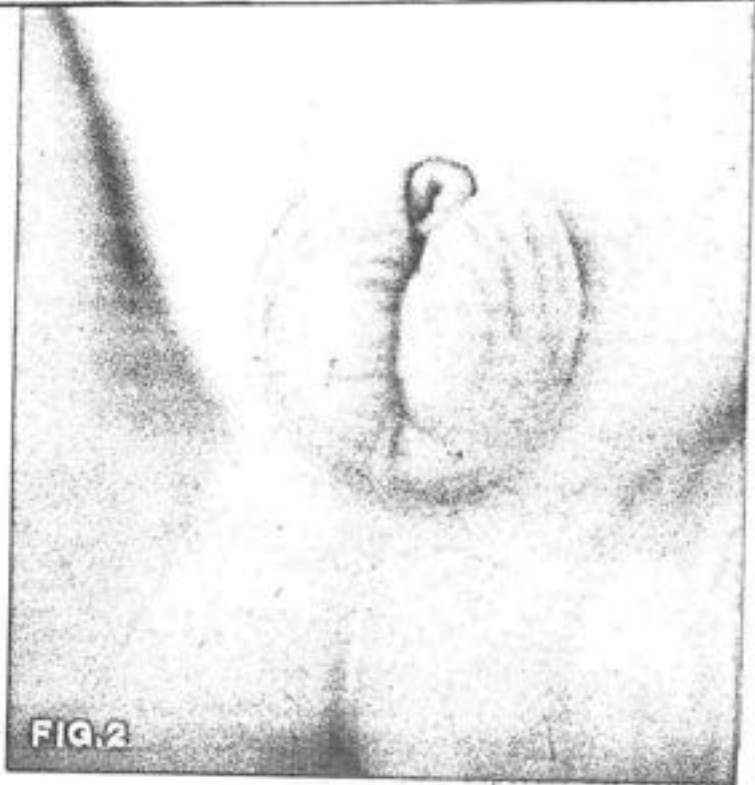
P.F. FERRI, A. MERCURI, A. CORNELI-

DIVISIONE DI PEDIATRIA -OSPEDALE DI TOLENTINO(MC).

La Sindrome di Klinefelter nella piu' rara variante con cariotipo 49XXXXY conseguente a doppia non disgiunzione nell'ovogenesi, e' stata segnalata inoltre 100 casi e presenta caratteristiche fenotipiche specifiche associate di solito ad una grave insufficienza mentale che sarebbe correlabile con il N. dei cromosomi X. Riteniamo utile presentare un caso il cui sviluppo neurologico, all'eta' di 12 mesi, non appare gravemente compromesso. A.R. primogenito di genitori sani non consanguinei (madre 27 anni-padre 31 anni) e' nato a termine di prima gravidanza. Obiettivamente si presenta come un neonato S.G.A. simmetrico (peso 2100 gr., lung. 44cm, Circ. Cran. 31cm) di sesso maschile con piccolo pene (2 cm) scroto bifido e testicoli palpabili bilateralmente. Sono inoltre presenti facies tonda, ipertelorismo, radice del naso infossata, piccola appendice preauricolare sin. e collo corto. Il decorso neonatale e' regolare con buon accrescimento staturale-ponderale. All'eta' di 8 mesi il paziente viene ricoverato per sospetto ipopituitarismo: il peso e' di kg 9,080 (75' centile) la lunghezza di cm 69 (25' centile), la circonferenza cranica di cm 44 (25' centile), e' evidenziabile un moderato strabismo, il collo e' corto, mani e piedi sono piccoli, i genitali appaiono ambigui in quanto difficilmente si apprezza un micropene (2,5 cm) immerso nel pliccolo adiposo del pube, lo scroto e' ipoplasico e bifido, mentre i testicoli si palpano alti nello scroto. Il paziente presenta stipsi ostinata; lo sviluppo neurologico (secondo Geselle) e' compatibile con quello di un bambino di 7 mesi. I dosaggi ormonali eseguiti permettono di escludere un ipopituitarismo e una sindrome surrenogenitale, da dall'analisi dei cromosomi dei linfociti in coltura si evidenzia il cariotipo 49XXXXY. All'eta' di 12 mesi lo sviluppo neurologico risulta compatibile con quello di un soggetto di 10 mesi e quindi non e' evidenziabile ancora un ritardo cosi' grave come riportato dalla letteratura. Riteniamo utile segnalare il nostro caso in quanto recentemente M.K. e Sheridan et al. hanno descritto 2 pazienti con S. di Klinefelter 49XXXXY rispettivamente all'eta' di 16 e 8 anni in cui lo sviluppo mentale, personalita' e capacita' di apprendimento non evidenziavano un ritardo marcato ma erano paragonabili con quelli di soggetti Klinefelter XY. Tutto cio' va tenuto presente nella formulazione di una prognosi riguardante lo sviluppo psico-motorio.

Bibliografia:

- 1) SHERIDAN M.K., RADLINSKI S.S., KENNEDY M.D. DEVELOPMENTAL OUT COME IN 49XXXXY KLINEFELTER SYNDROME. DEV. MED. CHILD NEUROL 32,532,1990
- 2) SMITH D.W.
RECOGNIZABLE PATTERNS OF HUMAN MALFORMATION. PHILADELPHIA W B SANDER COMPANY 1970 PAG.66-67.
- 3) MASTROGIACOVO P., DALLA PICCOLA ET AL.
DIFETTI CONGENITI E SINDROMI MALFORMATIVE MC GRAN HILL LIBRI ITALIA 1990 PAG.280-281



CALCIFICAZIONI CEREBRALI, EPILESSIA, CELIACHIA.

L.Piattella, N.Zamponi, C.Cardinali.

OSPEDALE PEDIATRICO REGIONALE "G.Salesi" Ancona.
DIVISIONE NEUROPSICHIATRIA INFANTILE.

A partire dal 1983, sempre più numerose sono state le segnalazioni di calcificazioni a sede bioccipitale analoghe a quelle riscontrate nella malattia di Sturge-Weber in pazienti senza angioma facciale affetti da diversi tipi di epilessia o altri disturbi neurologici. In molti di questi soggetti è stata dimostrata l'esistenza di una sindrome di malassorbimento e, in particolare, di una malattia Celiaca diagnosticata sulla base di dati biochimici e strumentali. In effetti, una condizione di malassorbimento cronico quale quella che si verifica nella malattia celiaca, soprattutto nelle forme paucisintomatiche e tardivamente diagnosticate, conduce ad un deficit cronico di vitamine, oligoelementi, e, soprattutto di acido folico. Presso la Divisione NPI dell'Ospedale Pediatrico Regionale di Ancona sono stati identificati negli ultimi anni 5 soggetti di età pediatrica affetti da Epilessia, calcificazioni Endocraniche, Celiachia; in particolare si trattava in tutti i casi di una forma atipica di celiachia senza sintomi intestinali eclatanti ma presente sotto forma di bassa statura, stipsi, ritardo puberale, anemia. L'esame complessivo dei nostri e dei casi fino ad ora osservati in letteratura permette di trarre alcune deduzioni di un certo interesse che sono alla base di uno studio prospettico attualmente in corso:

- l'associazione calcificazioni cerebrali epilessia celiachia sembrerebbe non essere causale ma correlata etiopatogeneticamente sulla base di un malassorbimento cronico di acido folico;
- la localizzazione delle calcificazioni non è necessariamente bioccipitale "Sturge Weber" like, potendo interessare altri disturbi cerebrali;
- esiste una notevole variabilità delle manifestazioni cliniche come dimostrato dai nostri e da altri casi della

letteratura. Analizzando tutti i casi osservati, si potrebbe tuttavia giungere ad enucleare un gruppo di pazienti affetti da una forma epilettica peculiare tale da configurare una vera e propria entità sindromica (Encefalopatia epilettica Tardiva con Calcificazioni Occipitali) come da noi proposto già dal 1986;

- non è valutabile allo stato attuale il ruolo della dieta sulla evoluzione delle calcificazioni e sul controllo delle crisi convulsive.

Proponiamo pertanto che tutti i pazienti portatori di calcificazioni cerebrali non riconducibili ad altra patologia nota, siano sottoposti a tutti gli esami diagnostici relativi ad una sindrome da malassorbimento ivi compresi il dosaggio degli anticorpi antigliadina ed eventualmente la biopsia intestinale, anche in assenza di segni manifesti di intolleranza. Analogamente, i pazienti affetti da Malattia Celiaca, specie quelli oligosintomatici e tardivamente diagnosticati, andrebbero sottoposti ad indagini neuroradiologiche soprattutto in presenza di sintomi neurologici anche sfumati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) AMBROSETTO P., AMBROSETTO G., MICHELUCCI R. Sturge-Weber syndrome without port-wine facial nevus: report of 2 cases studied by CT Childs Brain 1983;10:387-392.
- 2) GOBBI G., SORRENTI G., SANTUCCI M. et al. Epilepsy With bilateral occipital calcifications: A benign onset with progressive severity Neurology 1988;38:913-919.
- 3) PIATTELLA L., ZAMPONI N., CENCI L., Calcificazioni bioccipitali ed epilessia: Malattia di Sturge-Weber atipica o nuova sindrome? Boll. Lega Epil. 1986;54/55:139-142.
- 4) PIATTELLA L., CARDINALI C., ZAMPONI N., et al Encefalopatia epilettica tardiva con calcificazioni occipitali

In:Atti del Convegno sulle Sindromi Epiletiche-Aspetti diagnostici, assistenziali e terapeutici Ancona 22/10/1987.

5) PIATTELLA L., CARDINALI C., ZAMPONI N., TAVONI M.A. Sindrome di Sturge-Weber atipica e incompleta: Problemi di inquadramento diagnostico. Acta Paediatrica Latina 1987;40:402-414.

6) PIATTELLA L., ZAMPONI N.,PORFIRI L. Calcificazioni cerebrali multiple e celiachia. Boll. Lega It. 1990;70/71 263/264.

SCREENING PER COMIZIALITÀ E CALCIFICAZIONI ENDOCRANICHE:
RISULTATI PRELIMINARI SU UNA POPOLAZIONE CELIACA

Caramia G., Gagliardini R., D'Angelo G., Ruffini E., Taddei G.,
Franceschini F.

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

Negli ultimi anni sono apparse sempre più numerose le segnalazioni in letteratura(1) di pazienti affetti da epilessia e/o con calcificazioni endocraniche nei quali, successivamente, è stata diagnosticata una malattia celiaca sulla base del protocollo ESPGAN. In effetti una condizione di malassorbimento di nutrienti, vitamine, oligoelementi ed in particolare di acido folico, come si osserva nei pazienti celiaci soprattutto nelle forme atipiche di malattia o quando la diagnosi è tardiva, potrebbe essere responsabile dell'insorgenza di calcificazioni endocraniche e dell'insorgenza di calcificazioni endocraniche e dell'instaurarsi di una sindrome comiziale resistente sia alle comuni terapie anticonvulsivanti sia ad una corretta dieta senza glutine. Gli studi finora eseguiti sono stati soprattutto rivolti ad evidenziare un malassorbimento nei pazienti con sintomatologia neurologica; lo scopo del nostro studio è stato invece quello di verificare se nei pazienti celiaci fosse possibile evidenziare qualche iniziale alterazione neurofisiologica in grado di predire una possibile insorgenza futura di epilessia, specie negli individui con diagnosi tardiva di celiachia. Per tale motivo abbiamo iniziato ad indagare un primo gruppo di pazienti celiaci effettuando uno screening neurologico preliminare (anamnesi neurologica mirata, visita neurologica, EEG, Rx cranio ecc.) allo scopo di selezionare quei pazienti che eventualmente dovranno essere sottoposti ad indagini neuroradiologiche. Di tutta la nostra casistica è stato possibile finora sottoporre al protocollo di studio 8 pazienti (6 femmine e 2 maschi): solo in 3 casi (tutte femmine) sono state rilevate lievi anomalie aspecifiche elettroencefalografiche non significative, mentre nella totalità dei pazienti la radiografia standard del cranio è risultata negativa. Lo studio è natu-

ralmente ancora in corso ed i risultati, sia pur nell'esiguità della casistica finora esaminata, non ci sembrano pertanto ancora significativi. Bisogna però rilevare che le suddette alterazioni riportate in letteratura sono state riscontrate in soggetti che non seguivano un'adeguata dieta priva di glutine e che pertanto potevano presentare una alterazione nel metabolismo dell'acido folico.

Da quanto sopra esposto si potrebbe ipotizzare che comizialità e calcificazioni endocraniche possono rappresentare una possibile complicazione soprattutto nei soggetti che non seguono un'appropriata dieta priva di glutine anche se bisognerà valutare l'eventuale opportunità di adeguate supplementazioni di acido folico nei soggetti a dieta appropriata.

Bibliografia essenziale

L. Piattella, N. Zamponi, L. Porfiri:
"Calcificazioni cerebrali multiple e celiachia"
Boll. Lega It. 1990; 70/71, 263/264

I PAPILOMI DEI PLESSI CORIOIDEI NELL'INFANZIA

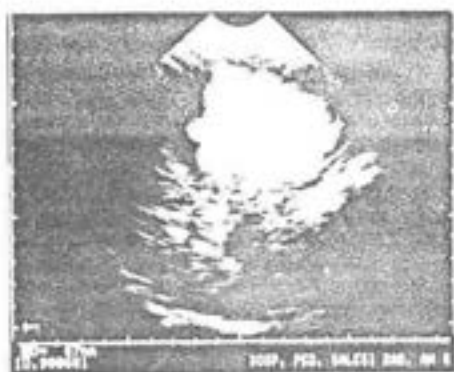
L. Piattella, *F. Pauri, **U. Pasquini, L. Porfiri, M. A. Tavoni,
***A. Rizzo, *I. Papo

Divisione di Neuropsichiatria Infantile-"Salesi"-Ancona
*Divisione di Neurochirurgia-**Servizio di Neuroradiologia
Ospedale Regionale-Ancona-***Servizio di Radiologia-Salesi

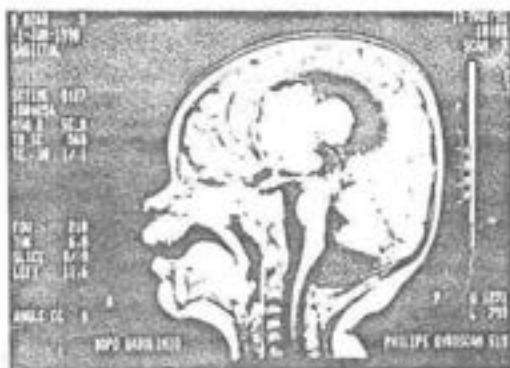
I papillomi dei plessi corioidei sono lesioni per lo più biologicamente benigne, relativamente rare in età pediatrica con una incidenza inferiore al 3% delle neoplasie endocraniche. Originano dal plesso corioideo ventricolare e nell'infanzia si localizzano preferenzialmente nei ventricoli laterali, per cui rimangono a lungo asintomatici nonostante il loro volume spesso cospicuo. Si accompagnano comunemente ad idrocefalo dovuto alla combinazione di diversi fattori: iperproduzione di LCS, ostruzione delle vie liquorali sostenuta dalla massa tumorale o formazione di aderenze subaracnoidee per ripetute emorragie tumorali.

I papillomi sono altamente vascolarizzati con prevalente irrorazione a carico delle arterie corioidee. Colpiscono con uguale frequenza i due sessi. La sintomatologia è caratterizzata unicamente da sintomi e segni di ipertensione endocranica mentre i deficit neurologici in genere mancano o sono di scarsa importanza focale. La frequente benignità istologica di questi tumori richiede una asportazione radicale spesso seguita da un intervento di derivazione liquorale per la persistenza dell'idrocefalo.

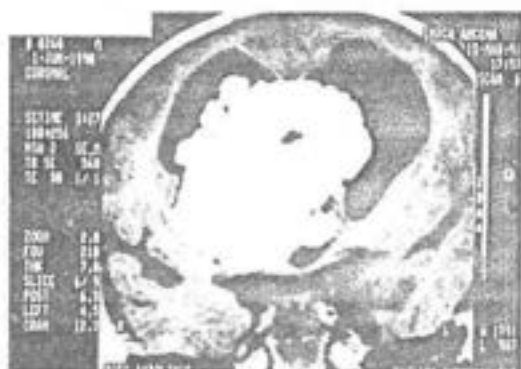
La nostra casistica comprende 4 pazienti (3♂, 1♀) di età compresa tra i 5 mesi e i 5 anni, operati dal 1981 al 1991. La sintomatologia d'esordio in tutti i casi è stata di ipertensione endocranica associata incostantemente a sintomi focali. In 3 casi la diagnosi è stata sospettata alla ecografia. Le successive indagini strumentali (TAC, RMN, Angiografia) hanno confermato la diagnosi di neoplasia dei plessi. L'asportazione chirurgica è stata radicale in tutti (istologicamente 4 plesso-papillomi di cui 1 con atipie ad evoluzione maligna). Due pazienti hanno richiesto uno shunt liquorale. Viene riportata di seguito l'iconografia di uno dei nostri casi.



1



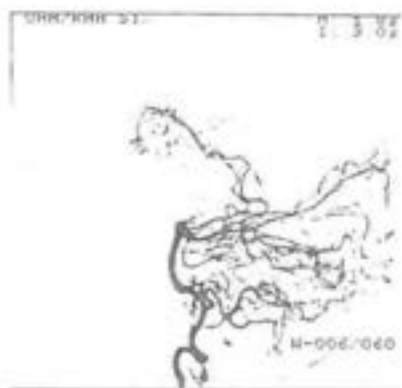
2A



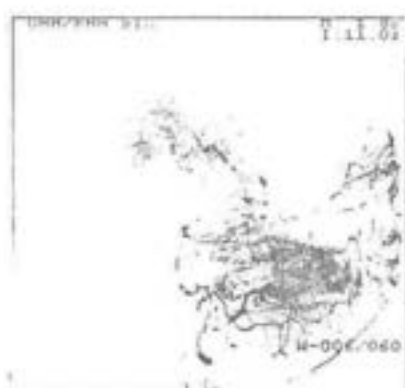
2B



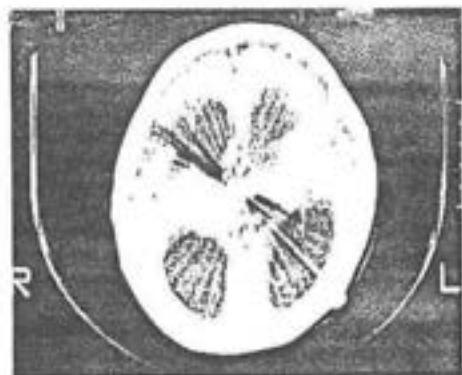
2C



3A



3B



4A



4B

Valentino C. mesi 10

Fig.1-ECOGRAFIA CEREBRALE:

massa endoventricolare iperecogena

Fig.2(A,B,C)-MRI CON GADOLINIO:

neoplasia iperintensa polilobata occupante il ventricolo laterale ed il 3° con idrocefalo

Fig.3(A,B)-ANGIOGRAFIA VERTEBRALE DIGITALE:

neoplasia ipervascolarizzata a carico delle aa. co-rioides posteriori

Fig.4(A,B)-TAC POST-OPERATORIO:

asportazione completa della neoplasia con clips metalliche endoventricolari e catetere di derivazione liquorale

BIBLIOGRAFIA

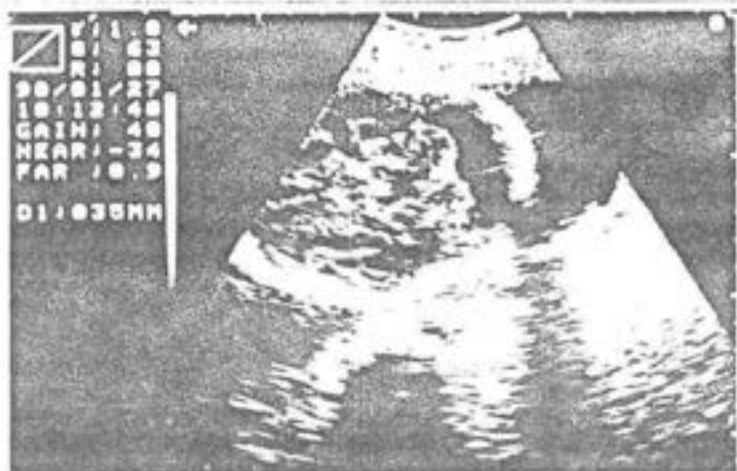
- Ellenbogen R. et al.:"Tumor of the choroid plexus in children".Neurosurg.25:327-335,1989.
- Hendrick B.E.,Corey R.:"Tumors of the fourth ventricle: ependymomas,choroid plexus papillomas,and dermoid cysts", in 'Pediatric Neurosurgery' 2nd ed.W.B.Saunders Company 1989.
- McGirr S.J.et al."Choroid plexus papillomas:long-term follow-up results in a surgically treated series". J Neurosurg.69:843-849,1988

DIAGNOSI PRENATALE E CONDOTTA TERAPEUTICA IN NEONATO CON CISTI ARACNOIDEA DELLA CISTERNA MAGNA. DESCRIZIONE DI UN CASO.

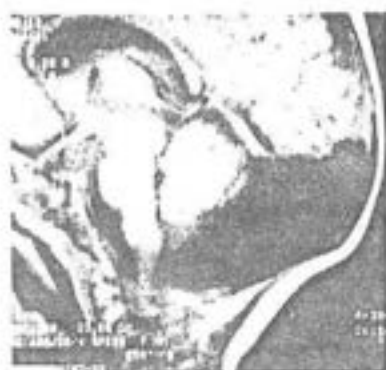
F.Pauri*, H.Valensise, C.Civitella, I.Papo*, C.Romanini

* Divisione di Neurochirurgia Ospedale Regionale Ancona
Clinica Ostetrica e Ginecologica Università di Ancona

Gli AA. riportano un caso di diagnosi prenatale mediante ecografia di cisti aracnoidea congenita della cisterna magna osservata nel feto durante un controllo alla 26^a settimana di gestazione. A livello della fossa cranica posteriore si evidenziava una sproporzione tra la stessa ed il suo contenuto; in particolare il cervelletto appariva circondato da un'area anecogena grossolanamente semilunare, con un fine sepiamento interno, posta in corrispondenza della cisterna magna. L'esame del cervelletto e delle restanti strutture intracraniche apparivano nella norma (non concomitavano segni di idrocefalia), così pure si escludeva la presenza di altre malformazioni. Le ipotesi diagnostiche principali vertevano su: cisti aracnoidea congenita, megacisterna magna, atrofia cerebellare; si escludeva la malformazione di Dandy-Walker essenzialmente per la presenza del verme cerebellare e l'assenza di idrocefalia. Tutte diagnosi, comunque, piuttosto confortanti in assenza di segni di idrocefalia sovrapposta e di altri eventi malformativi. Questi non si sono mai venuti a manifestare negli esami ecografici eseguiti seriatamente fino al termine della gravidanza che alla 38^a settimana esitava in taglio cesareo d'elezione; il neonato di sesso maschile, del peso di 3150 gr, appariva in buone condizioni. Gli esami clinici, cui è stato successivamente sottoposto, hanno dimostrato il normale sviluppo neurologico e gli accertamenti strumentali (TAC cerebrale a 40 gg di vita, RMN a 2 mesi) hanno posto diagnosi di cisti aracnoidea congenita della cisterna magna senza ostruzione delle vie liquorali e senza idrocefalia sopratentoriale. La decisione sul più corretto trattamento neonatale non è stata agevole vista la non univocità nella letteratura. La nostra linea di condotta, in assenza di ostruzione delle vie di circolazione liquorale e senza idrocefalia sopratentoriale evolutiva, è stata quella conservativa con attenta sorveglianza clinico-strumentale periodica del neonato. Una RMN a 10 mesi ha confermato la presenza di cisti aracnoidea congenita della cisterna magna senza ostruzione delle vie liquorali e senza idrocefalia secondaria evolutiva. Attualmente il neonato, di 13 mesi, presenta uno sviluppo psicomotorio normale.



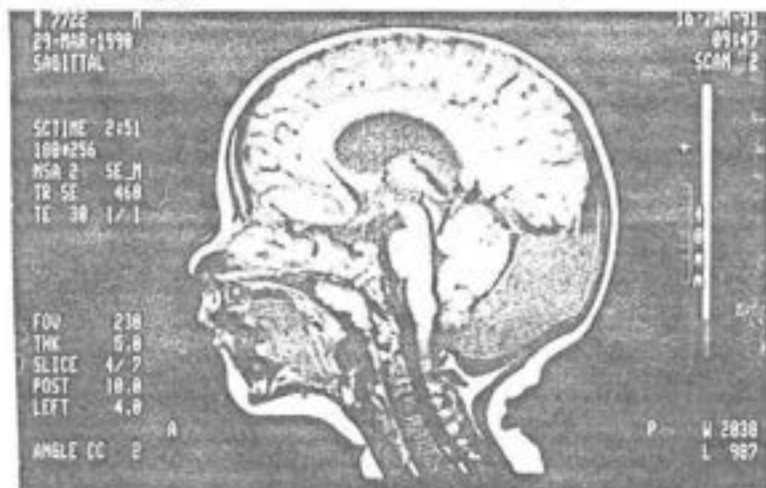
1



2A



2B



3

Fig 1 - ECOGRAFIA PRENATALE

(scansione trasversale cerebrale:26^a settimana)
area anecogena in fossa cranica posteriore

Fig 2(A,B,) - MRI a 2 mesi

formazione cistica ipointensa a livello della
cisterna magna

Fig 3 - MRI a 10 mesi

quadro sostanzialmente invariato.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Rocco C. et al.: "Infratentorial arachnoid cysts in children" Childs Brain 8:119, 1981
2. Douglas R.H. et al.: "Mega cisterna magna: diagnosis using metrizamide computed tomographic cisternography" Neurosurgery 2:260-262, 1982
3. James H.E.: "Encephalocele, dermoid sinus, and arachnoid cyst" in Pediatric Neurosurgery 2nd Edition W.B.Saunders Company 1989
4. Roach E.S. et al.: "Posterior fossa arachnoid cyst demonstrated by ultrasound" J. Clin. Ultrasound 10:88, 1982.

FREQUENZA E SENSIBILITA' AD ANTIBATTERICI DI CERMI ISOLATI DALL'ESCREATO DI PAZIENTI SEGUITI PRESSO IL CENTRO FIBROSI CISTICA DELL'OSPEDALE SALESI - ANCONA-NELL'ANNO 1990

Caramia G., Gagliardini R.,*Frontini P., ° Pettinari A., °° Pietroni L., °° Tiziana B. (Fisioterapisti - Centro Fibrosi Cistica)°°

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

° Laboratorio Analisi Ospedale Pediatrico " G. Salesi "

Scopo del presente lavoro è di verificare la frequenza di isolamento degli stiptiti batterici, la loro sensibilità agli antibiotici comunemente impiegati, comprese alcune molecole di recente introduzione, e la variazione annuale di frequenza e sensibilità nel singolo Centro di Fibrosi Cistica. Nel 1990, sono stati eseguiti presso il nostro Centro, 298 esami microbiologici su campioni di escreato di 44 pazienti (23 maschi e 21 femmine), che avevano una età variabile fra 10 mesi e 24 anni. In conformità con i dati della letteratura è stata osservata una prevalenza di *Pseudomonas A.* seguita dallo *Stafilococco Aureo* che si confermano come le due specie più importanti nelle broncopneumopatie dei fibrocistici. Elevata è anche l'incidenza del genere *Candida* verosimilmente in relazione ai lunghi cicli di terapia antibiotica a cui questi pazienti devono essere sottoposti. E' stato isolato anche l'*Aspergillus Fumigatus* con frequenza del 7%, gli altri batteri presentano una frequenza molto più bassa (tab. 1). Il fenomeno della resistenza batterica è particolarmente evidente nei pazienti F.C., che nella maggior parte dei casi, devono essere sottoposti a frequenti cicli di terapia. Per quanto riguarda la sensibilità degli stiptiti di *Pseudomonas*(tab.2), nella nostra casistica, in accordo con i dati di letteratura, il ceftazidime(sensibilità 69%) conserva negli anni una spiccata attività ed è di gran lunga il più attivo fra tutti i betalattamici di recente introduzione seguito dalla piperacillina(66%). Tra i monociclici, l'aztreonam (sensibilità 53%) viene impiegato nella F.C. in caso di ipersensibilità verso altri preparati. Fra gli aminoglicosidici il più efficace è la vecchia e molto usata tobramicina seguita dalla netilmicina e dalla amikacina. Tra i nuovi chinolonici, usati solo nei giovani adulti, il ciprofloxacina(sensibilità 81%) si mostra di gran lunga il più attivo, mentre l'ofloxacina(sensibilità 54%) risulta meno attivo in vitro su *Pseudomonas A.*, anche se possiede caratteristiche di biodisponibilità e di cinetica che gli consentono una più efficace penetrazione nell'essudato bronchiale rispetto al ciprofloxacina con un conseguente effetto terapeutico migliore. Infine è da segnalare l'imipenem(sensibilità 78%), nuovo antibiotico betalattamico carbapenemico, da noi spesso utilizzato nelle infezioni croniche da *pseudomonas*, quando è necessaria una rotazione fra i vari farmaci antibatterici. Lo *Stafilococco A.* (tab. 3) non presenta particolari problemi di resistenza, in quanto tutti gli antibatterici saggiati hanno dato percentuali di sensibilità elevata. Da notare in particolare il 100% di sensibilità alla teicoplanina, nuova molecola che interferisce in maniera specifica sulla sintesi della parete batterica, non presenta resistenza crociata con altri antibiotici e, non avendo struttura be-

talattamica, non viene inattivata dalle betalattamasi. In conclusione ci sentiamo di sottolineare l'importanza del monitoraggio annuale della frequenza dei germi e della sensibilità agli antibiotici vecchi e nuovi, nei singoli Centri di F.C., allo scopo di valutare la reale incidenza degli agenti patogeni e la migliore strategia terapeutica soprattutto nei pazienti F.C. con infezione cronica.

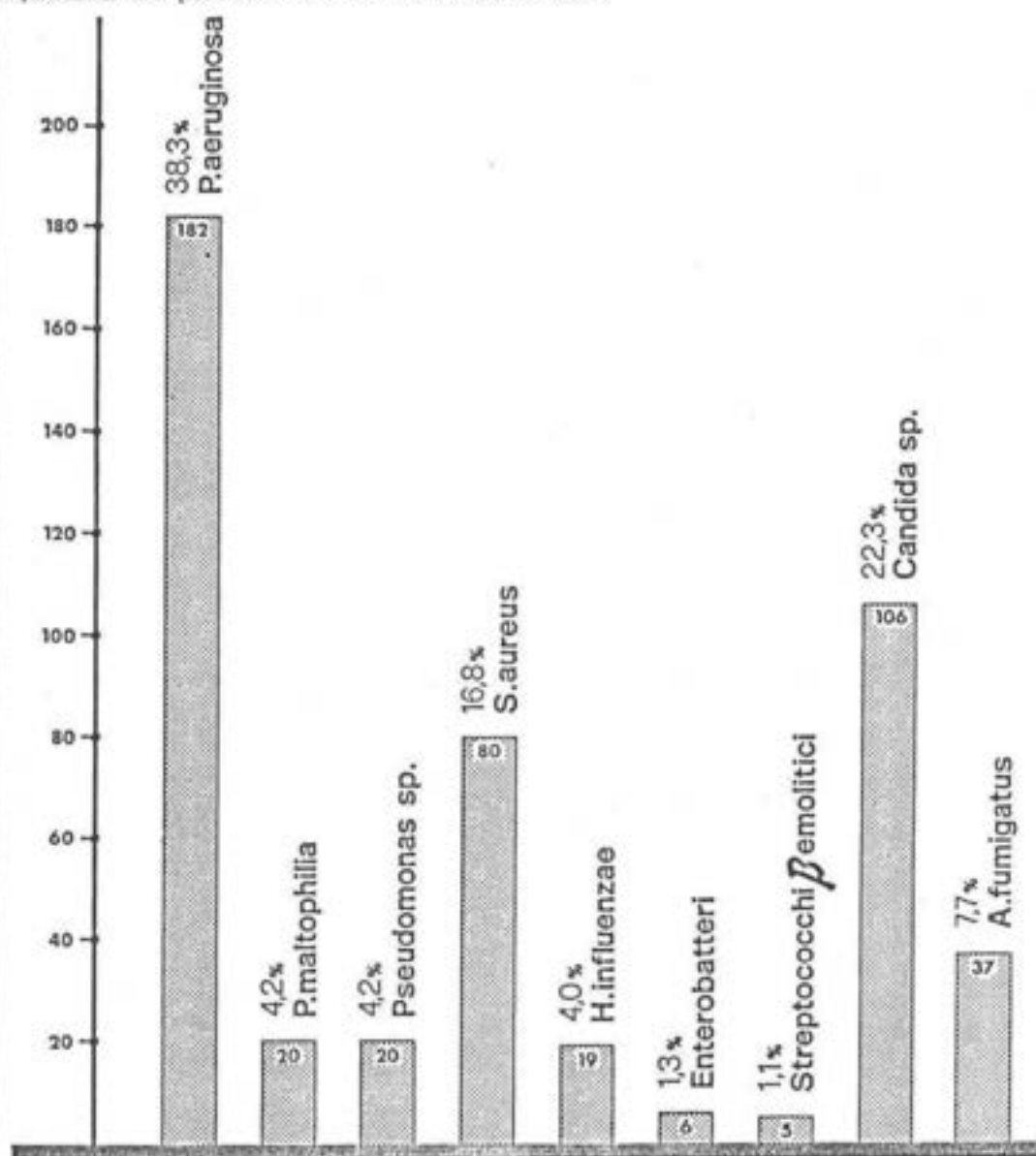


Tabella 1. Stipiti batterici e fungini isolati

	n°/TOT	%
Piperacillina	148/222	66,6
Aztreonam	130/222	58,5
Ceftazidime	155/222	69,8
Amikacina	115/222	51,8
Tobramicina	151/222	68,0
Netilmicina	128/222	57,6
Ofloxacina	120/222	54,0
Ciprofloxacina	182/222	81,9
Colistina	116/134	86,5
Imipenem	175/222	78,8

Tabella 2. Sensibilità agli antibiotici degli stipti di *Pseudomonas*

	n°/TOT	%
Penicillina G	12/80	15,0
Meticillina	76/80	95,0
Cefalotina	76/80	95,0
Clindamicina	77/80	96,2
Co-trimoxazolo	76/80	95,0
Netilmicina	78,80	97,5
Ac.Fusidico	75/80	93,8
Josamicina	72/80	90,0
Tetraciclina	74/80	92,5
Teicoplanina	36/36	100,0

Tabella 3. Sensibilità agli antibiotici degli stipti di *Staphylococcus aureus*

RIDUZIONE DELLA VISCOSITA' DELL'ESCREATO BRONCHIALE DI PAZIENTI FIBROCISTICI DOPO TERAPIA CON FARMACI MUCOLITICI.

Caramia G., Nobilini A., Taddei G., Bartolucci M.A., Gagliardini R., Pietroni L., Brasili T. (° Fisioterapisti - Centro Fibrosi Cistica)

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

La fibrosi cistica è una malattia genetica caratterizzata, per quanto riguarda l'apparato respiratorio, dalla produzione di secrezioni mucose dense e viscosse che hanno tendenza a ristagnare, interferendo negativamente con la clearance muco ciliare. Ne consegue ostruzione mucosa delle piccole vie aeree e frequente colonizzazione da parte di germi patogeni. I farmaci mucolitici e mucoregolatori hanno pertanto una loro funzione precisa e ben documentata nel trattamento della mucoviscidosi, poiché facilitano l'escrezione dei secreti modificandone in parte la composizione biochimica e facilitando la clearance. Il metodo più diretto per la valutazione dell'efficacia di tali farmaci è la misurazione delle modificazioni della viscoelasticità del muco. Nel nostro Centro per la lotta contro la fibrosi cistica è stato pertanto effettuato uno studio, su pazienti mucoviscidiosi, riguardante l'effetto mucolitico di due farmaci: A) ambroxol B) S-carbossimetilcisteina-lisina. L'ambroxol agisce tramite una stimolazione della secrezione di surfattante, della produzione del surfattante e della clearance muco ciliare. La S-carbossimetilcisteina-lisina modifica le proprietà biochimiche delle secrezioni agendo sulle cellule caliciformi e sulle ghiandole sierose e mucose. 34 pazienti, di età compresa tra 8 e 26 anni, sono stati divisi in due gruppi, omogenei per età, peso, sesso, caratteristiche cliniche di base e viscosità iniziale, e trattati con l'uno o l'altro farmaco. Il gruppo A è stato trattato con ambroxol sciroppo, alla dose di 10 mg X 4 /die nei pazienti di età inferiore a 14 anni, 33 mg X 3 /die nei pazienti di età superiore a 14 anni; il gruppo B con S-carbossimetilcisteina-lisina sciroppo, alla dose di 270 mg X 3 /die nei pazienti di età inferiore a 14 anni, 900 mg X 2-3 /die nei pazienti di età superiore a 14 anni. La terapia ha avuto una durata di 80 giorni ed è stata preceduta da un periodo di wash out da ogni altra terapia mucolitica. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentassero una riacutizzazione broncopolmonare prima del trattamento o durante lo stesso, per cui 26 su 34 pazienti sono giunti alla conclusione dello studio (13 nel gruppo A, 13 nel gruppo B).

La viscosità del muco, raccolto tramite la tecnica dell'espettorazione protetta, per circa 30' alla stessa ora del mattino, è stata valutata ogni 20 giorni tramite viscosimetro di tipo oscillometrico, accanto ad altri parametri clinici e strumentali. I valori basali sono stati misurati, a causa della notevole variabilità intraindividuale delle caratteristiche reologiche, su tre campioni di giorni diversi, fuori terapia. Confrontando la media delle viscosità prima e dopo il trattamento si è ottenuta con il farmaco A una riduzione rispetto ai valori basali del 32,28 %, con il farmaco B del 30,17 %.

Considerando tuttavia separatamente i pazienti con viscosità iniziale superiore a 6000 millipascal, tale riduzione è risultata ancora maggiore: del 35,28 % nel gruppo A, del 40,58 % nel gruppo B.

Da quanto sopra esposto, considerando che non ci sono differenze statisticamente significative fra i due prodotti, possiamo affermare che entrambi i farmaci mucolitici hanno una azione efficace nella riduzione della viscosità del muco bronchiale e che la S-carbossimetilcisteina-lisina è almeno altrettanto valida dell'ambroxol, farmaco ben noto per le sue caratteristiche terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Giovannini M., Flocchi A. "Aspetti ostruttivi nella fibrosi cistica" Da: "Mucologia bronchiale e relative patologie" Allegra L., Braga P.C. Raven Press Ltd. Ed. Italiana Dompè Farmaceutici. 1990.
- 2) Braga P.C. "La farmacologia della ipersecrezione bronchiale" Da: "Mucologia bronchiale e relative patologie" Allegra L., Braga P.C. Raven Press Ltd. Ed. Italiana Dompè Farmaceutici. 1990.
- 3) Braga P.C., Allegra L. "Theological evaluation of mucus and its clinical implication". Eur. J. Resp. Dis. 69 Suppl. 146, 267-276, 1987.

Caramia G., Nobilini A., Ruffini E., Bartolucci M.A., Gagliardini R.

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

In numerose patologie respiratorie quali bronchite acuta e cronica, asma, fibrosi cistica, si verifica spesso una iperproduzione di muco bronchiale, talora alterato nella sua composizione biochimica. Ne consegue stasi, ostruzione delle vie aeree, alterazione della clearance muco ciliare e tendenza alle infezioni batteriche. Pertanto la misurazione delle caratteristiche reologiche del muco è una metodica interessante non solo come indagine speculativa, ma anche nella valutazione routinaria delle patologie sopracitate.

E' attualmente in commercio un apparecchio di semplice uso per la misurazione della viscoelasticità dei secreti bronchiali. E' costituito da un elemento rotante su cui si inserisce un cilindro (bob) che si adatta al cavo di un secondo cilindro (cup), termostato a 30° C, in cui viene depositato il campione (0,75 ml). Un sistema di calcolo genera, mediante sintesi digitale di forme d'onda, un movimento oscillatorio del cilindro interno tramite un sistema ad induzione magnetica. La frequenza di oscillazione va da 0,016 a 0,5 Hz, il gradiente di velocità rotazionale da 0,6 a 20 secondi. Le informazioni ottenute da un encoder ottico permettono di valutare la risposta viscoelastica del campione di muco. Mediante elaborazione dei dati raccolti si ottengono i valori di viscosità (η), valutata misurando la resistenza opposta dall'escreato in esame all'elemento rotante ed espressa in millipascal (mPas) e di elasticità o modulo elastico (G).

Nel valutare correttamente le proprietà reologiche del muco ci si trova di fronte ad una serie di difficoltà. Anzitutto non sono ben codificate le caratteristiche di "normalità" dei secreti bronchiali e gli studi reologici sono stati fino ad oggi eseguiti con tecniche ogni volta diverse e con diverse unità di misura. Inoltre il muco stesso è un elemento di difficile valutazione, sia per i problemi di raccolta di campioni adeguati, sia per l'ampia variabilità inter ed intra-individuale, in diversi giorni e in diverse ore del giorno. Nel nostro Centro per la lotta contro la fibrosi cistica sono state valutate le caratteristiche reologiche di pazienti mucoviscidotici, sospendendo per breve tempo i trattamenti mucolitici. Il range di viscosità è andato da un minimo di 2187 ad un massimo di 9586 mPas, con una media di 4890 mPas ed una deviazione standard di 1814. La variabilità intraindividuale è arrivata fino ad un massimo del 23,6 % rispetto ai valori medi, con una media del 13,4 %. Tale variabilità è risultata tuttavia inferiore a quella descritta da Braga ("Bronchial mucology and related diseases" ed Raven Press, 1990) nei pazienti bronchitici cronici, che può anche superare il 30 % dei valori medi. Nel nostro studio sono finora stati considerati soltanto pazienti che non presentassero riacutizzazioni broncopneumiche, poiché le alterazioni della flora microbica sono re

sponsabili di modificazioni dei caratteri di purulenza e quindi della viscosità. L'impiego del viscosimetro nei pazienti affetti da bronchiti croniche o nei pazienti con fibrosi cistica può risultare particolarmente utile sia per valutare l'efficacia dei farmaci impiegati, sia per controllare lo stato di evoluzione della malattia.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Allegra L., Braga P.C. "Mucologia bronchiale e relative patologie" Raven Press Ltd. Ed. Italiana Dompè Farmaceutici, 1990.
- 2) Puchelle E. et al. "Rheology of sputum collected by simple technique limiting salivary contamination" *J.Lab.Clin.Med.* 103:347-353, 1964.
- 3) Puchelle E., Jacquot J. et al. "Rheological and transport properties of airway secretions in cystic fibrosis - Relationships with the degree of infection and severity of the disease" *Eur.J.Clin.Invest.* 15, 369-394, 1965.

VALIDITA' E LIMITI DEI PRICIPALI TESTS DIAGNOSTICI NELL'ASMA INFANTILE:
NOSTRA CASISTICA NELL'ANNO 1990

Caramia G., Franceschini F., D'Angelo G., Taddei G., Nobilini A.

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

Per la diagnosi eziologica di asma infantile i tests diagnostici piu' comunemente usati nella pratica clinica sono rappresentati dal prick test, dal dosaggio delle IgE totali e specifiche, dai test di broncolabilità. Nel bambino con asma ricorrente occorre indagare 2 condizioni entrambe geneticamente determinate; quella di atopia (definita come l'attitudine a produrre alti livelli di IgE in risposta a stimoli allergenici), e quella di broncolabilità, definita come la capacità di produrre un broncospasmo in risposta a stimoli vari aspecifici (sforzo, inalazione di agenti "irritanti", infezioni, etc.) di per se non sufficienti a produrlo nel soggetto normale. Da una casistica da noi esaminata nello anno 1990 abbiamo considerato 54 bambini di ambo i sessi di età compresa tra i 4 ed i 12 anni (età media: anni 7,6) risulta che in 29 casi (53,7%) si è accertata la positività sia del prick-test che delle IgE specifiche per i piu' comuni allergeni (polvere di casa, Dermatophagoides Pteronissimus e farinae, graminacee, parietarie), mentre in 38 casi (70,3%) è risultato positivo il test di broncolabilità da sforzo. Cio' conferma quanto già riportato in letteratura (Spector et al., 1987), e cioè la maggiore sensibilità di questo test nell'approccio diagnostico all'asma infantile. Oltre alla maggiore sensibilità questo test offre una maggiore specificità, in quanto nei bambini sani solo il 4% presenta broncoostruzione da sforzo mentre ben il 10-15% ha un prick-test positivo per i piu' comuni allergeni, anche considerando solo le reazioni piu' importanti (pomfo maggiore di 4 mm) (Battistini et al., 1989). Nell'ambito dei bambini con prick-test positivo abbiamo rilevato che il RAST è concordante nei casi di positività notevole del prick-test (pomfo di 3-4 mm) mentre può essere discordante negli altri casi. Nella maggior parte dei casi positivi per allergia (53,7%) abbiamo dimostrato la frequente contemporanea presenza di broncolabilità (48,2% dei casi). Nel follow-up si è visto che spesso curando l'allergia (terapia desensibilizzante specifica) si è avuta una riduzione della iperreattività bronchiale da sforzo (39,8% dei casi) a riprova del fatto che nel bambino allergico la broncolabilità è spesso secondaria alla allergia stessa.

LA VIA INTRAOSSEA NELL'EMERGENZA PEDIATRICA: DESCRIZIONE DI UN CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Dott. Ghirga Giovanni, Dott. Ghirga Paolo, Prof. Antonino Presti;
Divisione di Pediatria,
Ospedale San Paolo di Civitavecchia.

Abstract

gli autori descrivono l'infusione intraossea di farmaci e liquidi in un prematuro di 26 settimane (850 gr.), nato con gravissima depressione cardio-respiratoria conseguente un distacco di placenta, nel quale questa via di somministrazione ha permesso di guadagnare tempo prezioso mentre veniva intasata la vena ombelicale.

L'infusione intraossea di liquidi e farmaci è efficace e sicura, come dimostrato da numerose pubblicazioni sull'argomento, ed è consigliata in tutte quelle situazioni d'emergenza, soprattutto lo shock, nelle quali non sia stato possibile ottenere rapidamente un accesso vascolare e per le quali tanto maggiore è la probabilità di sopravvivenza quanto più rapido è l'avvio di un'infusione endovenosa.

Successivamente dopo qualche cenno storico sull'uso della via intraossea, che venne usata per la prima volta nel 1922 per eseguire delle trasfusioni di sangue, gli autori ne descrivono la fisiologia, la tecnica, le controindicazioni, le indicazioni, gli effetti collaterali e presentano un algoritmo per il suo uso nell'emergenza pediatrica.

Infine viene sottolineato come recenti studi abbiano dimostrato come questa tecnica possa essere efficacemente appresa e messa in pratica dal personale paramedico che spesso, come in caso di incidente stradale, è il primo a dover soccorrere il malato. Nel novembre 1990 si è concluso il primo corso teorico-pratico, da noi organizzato per le allieve infermiere della C.R.I. (sede di Civitavecchia), sulla via intraossea.



FIG. 1

A, paziente di anni 3 con ustioni di secondo e terzo grado interessanti l'80% della superficie corporea. Nota che l'ago intraosseo è stato introdotto bilateralmente e che i liquidi vengono somministrati a pressione manuale.

B, visione ravvicinata della fig. 1 che mostra più chiaramente l'introduzione intraossea dell'ago a livello prossimale della tibia.

FIGURA 2

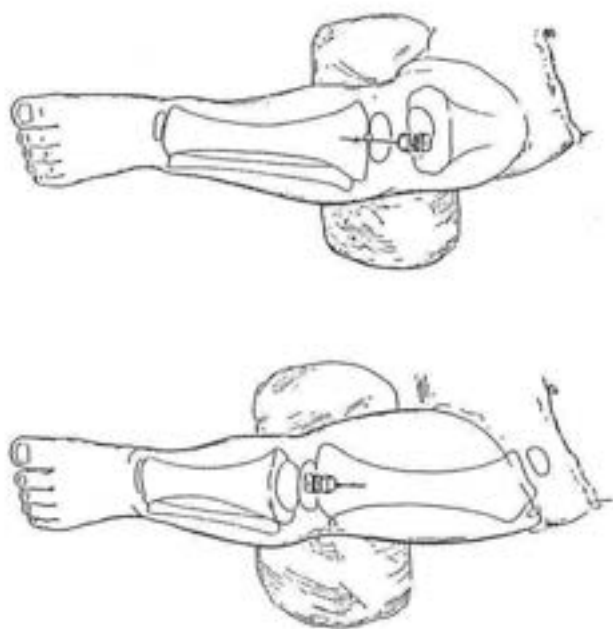
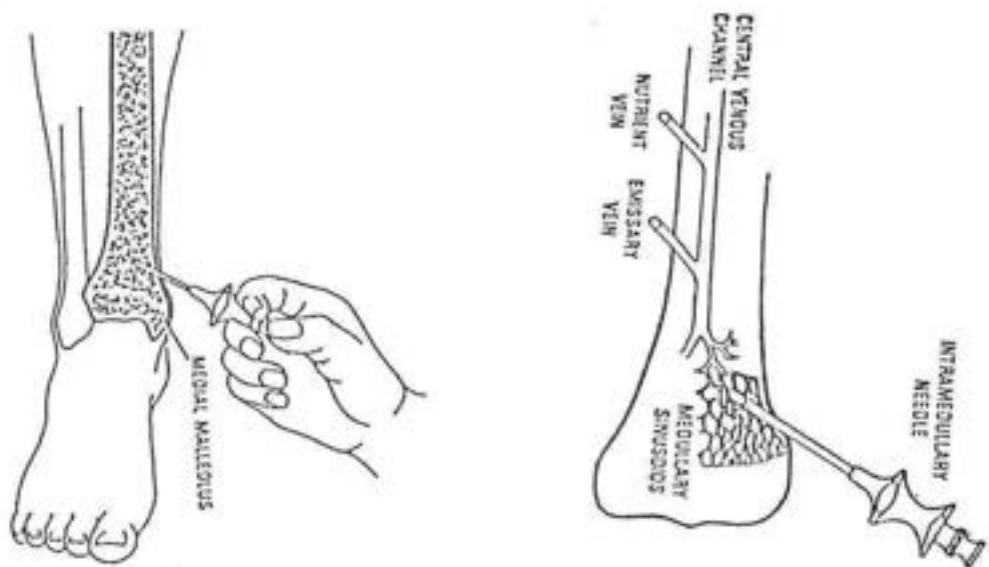
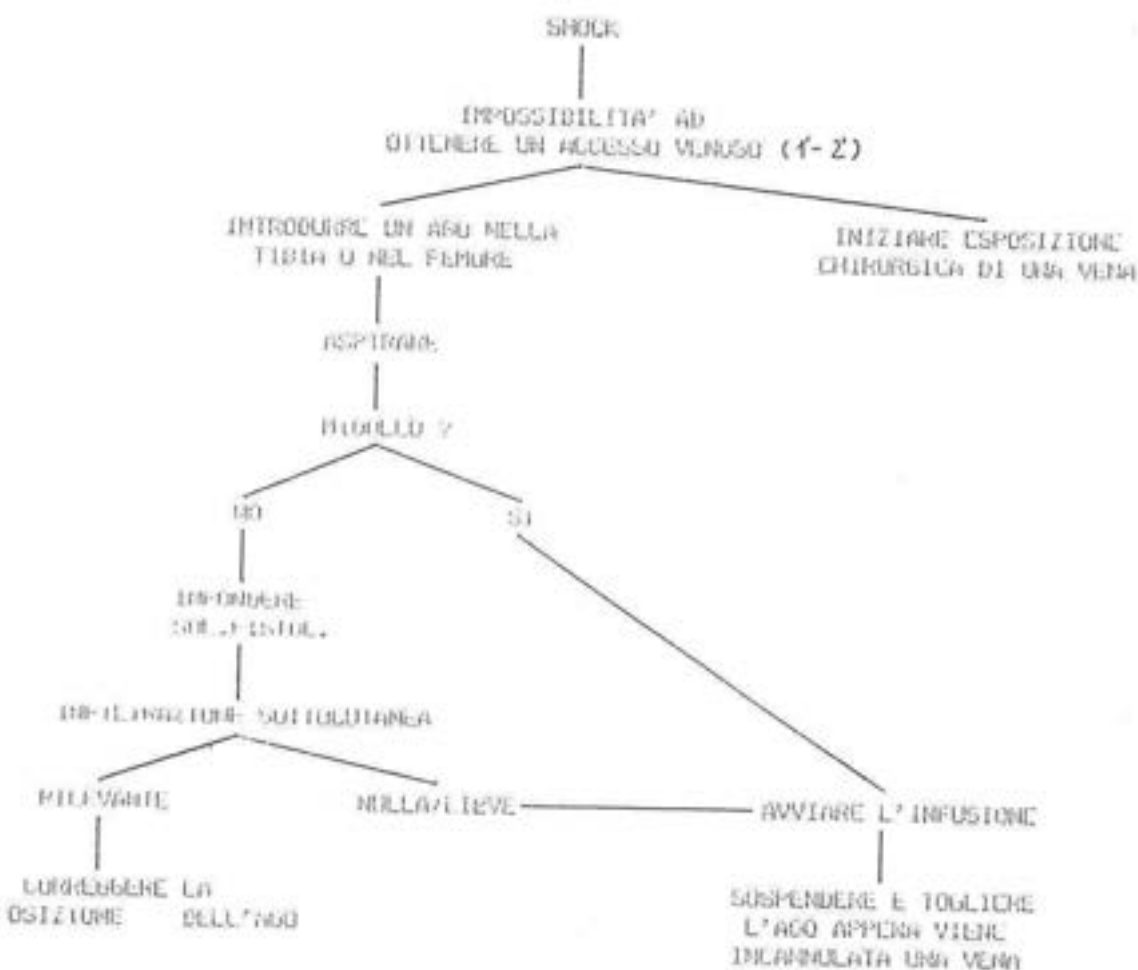


FIGURA 3

ALGORITMO PER L'USO
DELLA VIA INTRASOSSEA
NELL'EMERGENZA PEDIATRICA



CHLORPHENIRAMINE I.M. AND I.V. PROMPTLY RELIEVED DYSTONIC SYMPTOMS CAUSED BY METOCLOPRAMIDE IN TWO PATIENTS;

Dott. Ghirga Giovanni, Dott. Ghirga Paolo, Dott. Palazzi Carlo, Prof. Presti Antonino;

Pediatric Division,
Saint Paul General Hospital
Civitavecchia (Rome)

Abstract

Metoclopramide is a very effective antiemetic drug. Unfortunately at the doses necessary for chemotherapy-induced nausea and vomiting it frequently causes extrapyramidal reactions. We describe for the first time the successful treatment with Chlorpheniramine Maleate of two children with acute dystonic reactions metoclopramide-induced.

We review the clinical features of these extrapyramidal reactions, their first choice drug, used now in different countries to treat them, and speculate about the possible mechanism of action of Chlorpheniramine.

At last we suggest that Chlorpheniramine may be useful in the prevention and treatment of dystonic reactions caused by the high dose of MCP required in chemotherapy-induced nausea and vomiting, especially in the recurrent poorly controlled drug induced nausea and vomiting that often contribute to poor compliance with treatment, and believe that this work may be a starting point for a prospective study to evaluate further its antidystonic properties.

RESULTS OF A TELEPHONE SURVEY

ON THE PHARMACOLOGICAL THEORY, CURRENTLY USED IN DIFFERENT COUNTRIES, FOR ACUTE POSTURAL DISTONIC REACTIONS: PALLIDOPHIL-
INNOLED.

COUNTRY	CLINICS CONSULTED	DRUG OFFICER	TYPICAL DRUG
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE
FRANCE	HÔPITAL DE LA PÉRIÈRE, 100 RUE DE LA PÉRIÈRE, PARIS, FRANCE TEL. 01 42 50 00 00 (TEL. 01 42 50 00 00)	LÉONARD (PÉRIÈRE) PROCLIPAL HYDROCLORIDE (a)	METHOPIRONE

(a) Anticholinergic-antiparkinsonian drug.

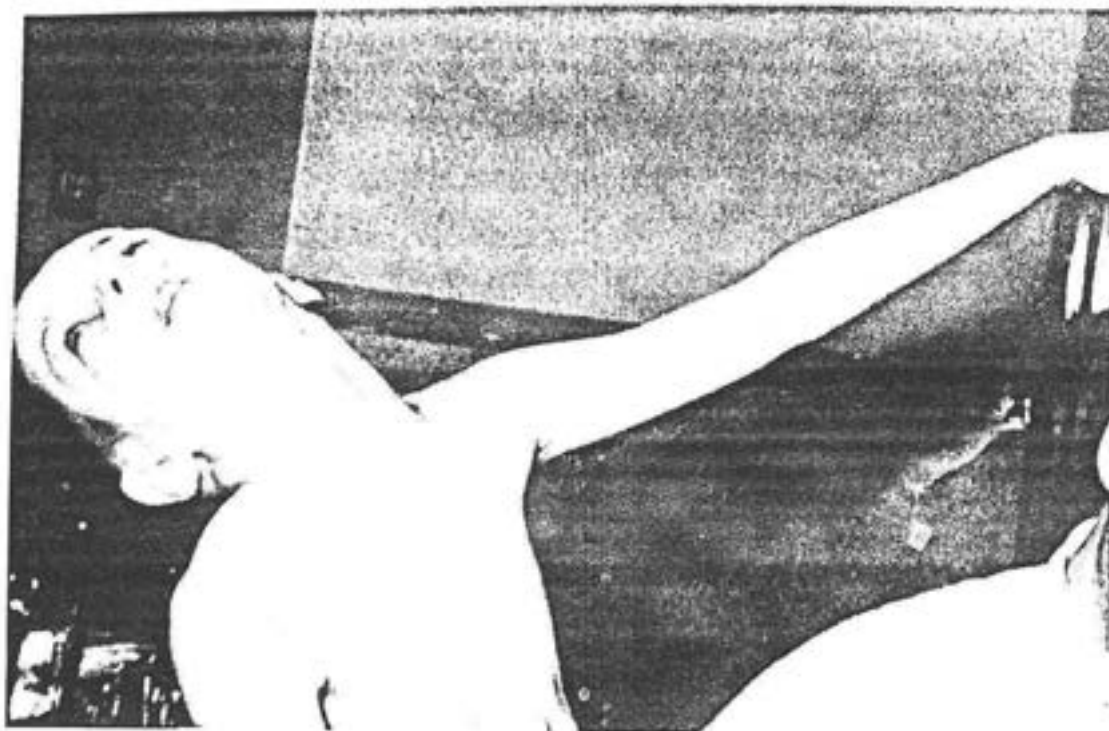


FIG. 1

An example of acute dystonic reaction drug-induced
(phenothiazine).

ALGORITHMIC APPROACH TO PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PEDIATRIC PATHOLOGICAL TACHYCARDIA WITH A QRS DURATION AT THE UPPER LIMIT OF NORMAL VALUES FOR AGE THAT COULD BE EITHER SUPRAVENTRICULAR OR VENTRICULAR TACHYCARDIA.

Dott. Giovanni Ghirga, Dott. Paolo Ghirga, Prof. Antonino Presti;
Divisione di Pediatria,
Ospedale San Paolo di Civitavecchia.

Abstract

The authors describe a case not occurred in our hospital and already reported in english medical literature, of an infant with episodes of supraventricular tachycardia "with aberration" started at the age of 6 months. These episodes were short-lived and had not been treated. She had an episode of tachycardia, demonstrated on ECG, with a heart rate of 440 beats per minute and a QRS duration of 0.08 seconds. This was again thought to be supraventricular tachycardia with aberration. She was given intravenous digitalis to convert this dysrhythmia and had ventricular fibrillation. The resuscitation was prolonged and she suffered brain damage. Because subsequently the dysrhythmia was proven to be ventricular tachycardia, the mother is bringing action against all the personnel who took part in the administration of digitalis.

One of the major differences between adults and children is that while in adults supraventricular tachycardia with aberration is common, in children even at rapid rates, supraventricular tachycardia does not have a wide QRS complex. Therefore, if the QRS is at the upper limits of normal duration for age (certainly greater than 0.09 seconds at any age) and if the QRS morphology is different from the QRS that had been present in sinus rhythm, the diagnosis is ventricular tachycardia. Moreover ventricular tachycardia may occur in patients with no underlying heart disease and no extracardiac disturbances.

In conclusion, in a pediatric patient with a pathological tachycardia and QRS duration at the upper limit of normal values for age, you should suspect a ventricular tachycardia and consider, in emergency setting, not to use those drugs potentially harmful in ventricular tachycardia like Digoxin and Verapamil. Following the recommendations on dysrhythmias at the 59th Annual Meeting of American Academy of Pediatrics, hold in October 1990 in Boston, the authors propose a practical algorithmic approach to the pharmacological treatment of this type of tachycardia and they review the old and new drugs potentially useful in this situation.

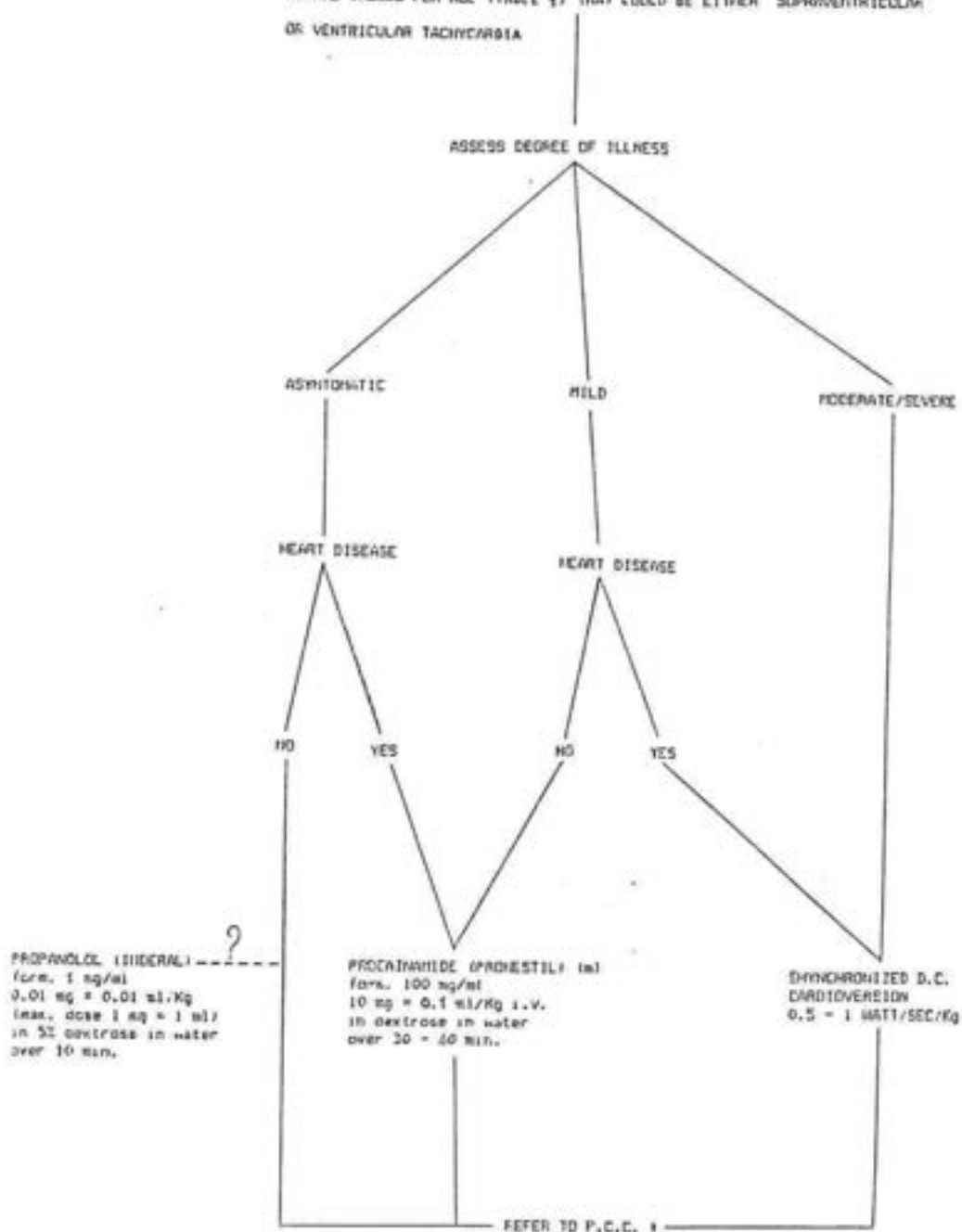
If we do not recognise these situations as problems, we may find ourselves in a difficult legal position.

TABLE (1)

QRS Duration Related to Age (and Upper Limits of Normal)

	Seconds
0 - 6 Mo	0.05 (0.065)
1 - 6 Mo	0.05 (0.07)
6 Mo - 1 Yr	0.05 (0.06)
1 - 3 Yr	0.06 (0.07)
3 - 8 Yr	0.07 (0.08)
8 - 12 Yr	0.07 (0.09)
12 - 16 Yr	0.07 (0.10)
Adult	0.08 (0.10)

TABLE 2.
ALGORITHMIC APPROACH TO PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PEDIATRIC
PATHOLOGICAL TACHYCARDIA WITH A QRS DURATION AT THE UPPER LIMIT OF
NORMAL VALUES FOR AGE (TABLE 1) THAT COULD BE EITHER SUPRAVENTRICULAR
OR VENTRICULAR TACHYCARDIA



† P.C.C. = PEDIATRIC CARDIOLOGY EDITOR

SU UN CASO DI AVVELENAMENTO ACUTO DA NICIZINA CON
CRISI CONVULSIVA PIRIDOSSINO -DIPENDENTE

G.B. CAMPEGGIA, S. D'ERRICO, D. ZAPPALORTO

Divisione di Pediatria Presidio Ospedaliero "G. Bernabeo"
ORTONA (primario Dr. Sergio MENE')

Viene alla nostra prima osservazione un ragazzo di 8a in terapia antitubercolare con NICIZINA da quasi 4 anni dopo una forma di tbc primaria, senza contemporanea somministrazione di vitamina B₆. Il paziente viene a ricovero perché dopo aver ingerito 5 compresse di NICIZINA da 200mg ha presentato dopo circa due ore una crisi convulsiva con perdita di coscienza, scosse tonico-cloniche degli arti, emissione di bava dalla bocca, atteggiamento in opistotono e successiva ipotonia generalizzata: il tutto della durata di qualche minuto.

Giunto al Pronto Soccorso gli è stata praticata lavanda gastrica che non ha fatto recuperare residui di compresse. Dopo un quarto d'ora circa, in reparto, nuova crisi convulsiva con le stesse caratteristiche della precedente dopo un'ora una ulteriore crisi convulsiva generalizzata. Il paziente fin dalla prima crisi convulsiva è stato trattato con terapia anticomiziale (Cardenale). Nel sospetto di una convulsione piridossino-dipendente, esistendo il dato anamnestico di terapia con NICIZINA, è stata praticata terapia con 200 mg di Piridossina per via intramuscolare con regressione della sintomatologia, terapia continuata nei giorni successivi. Il paziente è stato dimesso in 5^a giornata, in buone condizioni generali, in terapia con INI e 300 mg di Piridossina per os alla settimana. 1)

E' allora proprio giusto che, come vari autori sostengono, la tolleranza all'isoniazide nei bambini è ottima e che nel bambino sono rari i segni di danno epatico o di polineurite riscontrabili nell'adulto, per cui non è necessaria la routinaria supplementazione con Piridossina che peraltro diminuirebbe l'efficacia terapeutica dell'INI?

1) PRINSTER H.J. et AL. - Pediatrics, 1970, 92, 315.

SINDROME DI NICOLAU. DESCRIZIONE DI UN CASO.

S. D'ENNICO. G.B. CAMPEGGIA. D. ZAPPALORTO.

DIVISIONE DI PEDIATRIA (Prim. Dott. S. Ronè) ULSS 09.
Ortona (Ch).

Con il termine di sindrome di Nicolau si intendono tutte le complicanze legate ad embolia arteriosa accidentale da microcristalli di penicillina depositi (di solito benzatin penicillina) iniettati per via intramuscolare, e tipicamente per via intraglutea. Invero, anche altri farmaci in sospensione cristallina od in veicolo oleoso possono causare l'insorgenza della sindrome: il quadro infatti è stato segnalato per la prima volta in epoca preantibiotica da Nicolau in seguito ad iniezione intraarteriosa accidentale di preparati di bismuto. La sindrome di Nicolau è caratterizzata da: insorgenza di dolore violento nella sede di iniezione ed agli arti inferiori durante o subito dopo l'introduzione del farmaco, immediata ischemia cutanea nella sede di iniezione e spesso nella intera regione glutea, successiva colorazione livida demarcata delle zone ischemiche, accompagnate talora da bolle ed edema; leucocitosi senza aumento degli eosinofili, talora enterorragie ed ematuria, o mioglobinuria; una eventuale demarcazione e successiva mummificazione delle zone colpite sino a giungere ad una eventuale amputazione parziale degli arti inferiori o di alcune falangi.

Gianni C. di anni 11, viene ricoverato perché subito dopo la somministrazione per via intramuscolare nella regione glutea destra di Diaminocillina (che praticava su consiglio del curante da tre giorni quotidianamente per una faringite febbrile), il ragazzo ha accusato dolore urente a carico della coscia destra, notevole sudorazione, pallore, crisi dolorose addominali e parestesie a carico dell'arto inferiore destro, dove comparivano poco dopo chiazze livide demarcate. L'esame obiettivo all'ingrosso evidenziava una chiazza di colorito rosso vinoso a carico del gluteo di destra, circondata da cute livida

marcatura che si estendeva fino alla coscia destra, al gluteo controlaterale e in regione lombosacrale; e carico della faccia anteriore della gamba destra e del dorso del piede destro piccole chiazze rosso brunastre isolate dolenti alla palpazione e parestetici i muscoli della regione glutea destra e della coscia destra. Il polso femorale e della radiale presente bilateralmente. P.A. 105/70, temperatura corporale 38,4°C, polso 100/min.. In attesa degli esami nel sospetto di una purpura fulminante o di una porpora trombocitopenica trombocitopenica, viene instaurata terapia antibiotica e cortisonica e.v., 3000 U di eparina in bolo endovena, seguita dalla dose di mantenimento di 500 U/E₂/die in infusione a gocce. Gli esami di laboratorio all'ingresso evidenziavano una leucocitosi (12000 CC con 90% neutrofili e 4% di linfociti), piastrine nella norma (250.000), TP 35%, TTP 33sec, fibrinogeno 415 mg/l, azotemia, glicemia, creatinemia nella norma, GOT 51, GPT 45, LDH 346, CK 1500: tali dati ci portavano ad escludere la purpura fulminans, la porpora trombocitopenica e una CID plurilocalizzata, indirizzando la nostra attenzione verso la sindrome di Nicolau di cui uno di noi aveva letto la descrizione di un caso con significative illustrazioni sulla Rivista Italiana di Pediatria(4). In 3^a giornata, regredita la sintomatologia e attenuatesi le manifestazioni cutanee per estensione ed entità, veniva sospesa la terapia eparinica, e mantenuta la terapia antibiotica e cortisonica sino alla 8^a giornata quando i controlli ematologici erano tutti negativi (GOT 6, GPT 24, LDH 265, CK 45). Non vi è mai stata emoglobinuria né mioglobinuria. Alla dimissione residuava piccolo infossamento a carico del gluteo dx in zona di iniezione del farmaco, dopo la caduta di escara. Non residuava deficit muscolari.

Il fattore eziologico della sindrome è costituito dalla presenza, nelle sospensioni iniettabili per via intramuscolare, di cristalli di dimensioni superiori ai 20 μ m, che se accidentalmente iniettati in un lume arterioso possono eventualmente risalire controcorrente fino alle arterie iliache ed oltre quando il medicamento sia

stato iniettato sotto forte pressione. Il minor calibro e la relativa brevità delle arterie nel bambino spiegano perché la S.H. si riscontra quasi esclusivamente nell'età infantile. Cessata la forza propulsiva la massa di cristalli ridiscende secondo la normale corrente arteriosa distribuendosi in modo casuale nei vari rami arteriosi e provocando quadri tromboembolici di diversa entità nella regione pelvica e negli arti inferiori. Ne consegue l'importanza del precoce riconoscimento della sindrome e precoce inizio della terapia antitromboembolica coneparina; e la corretta preparazione dei medicinali da iniettare per via ia, in modo da avere delle soluzioni e non delle sospensioni di cristalli; ed infine il non trascurare le normali elementari precauzioni da osservare nel praticare iniezioni intramuscolari, scegliendo magari come zona di incolo il muscolo vastolaterale del quadricipite femorale poco vascolarizzato. Tutto questo eviterà l'instaurarsi della sindrome, che talora porta a conseguenze molto gravi quali amputazioni e sezione trasversa del midollo(3).

Riferimenti bibliografici essenziali.

- 1) Nicolau S. ANH. MAL. VENER. 20, 231 1924
- 2) Fransvea P., Papadia I., MIN. PED. 10, 129 1950
- 3) Barone A., Dell'Aria V., ACTA NEUROLOGICA 27, 379, 1972
- 4) Saputo e Al., RIV. IT. PED., 3, 195, 1977

INTOSSICAZIONE CRONICA DA BETA-CAROTENE.

Bolzonetti P., Gregorini S., Deales A., Grassi R., Maddaloni D., Latini S.

Divisione di Pediatria-Ospedale "E.Profili" Fabriano-AN.

La vitamina A si trova solo in prodotti di origine animale; le provitamine A (o carotenoidi) si trovano soprattutto nei vegetali e nei pigmenti di certi frutti. Il beta-carotene è il più importante dei carotenoidi; fortemente liposolubile è poco assorbito nell'intestino, nella cui parete si trasforma in vit. A. Quando l'introduzione dei caroteni è molto elevata, la loro trasformazione nella parete intestinale è limitata alle quantità necessarie per sopprimere ai bisogni ed in tal caso la sola manifestazione clinica del sovraccarico di carotene è la colorazione giallo arancia dei tegumenti. In condizioni fisiologiche l'assorbimento della vit. A nell'intestino è migliore se viene somministrata sotto forma di preparazione (dispersione, emulsione, etc.) che si comportano nell'intestino come soluzioni acquose e sono assorbite indipendentemente dalla secrezione biliare o pancreatica.

CASO CLINICO: G.M., F, anni 5 e 10/12, giunge alla nostra osservazione per la comparsa di pigmentazione giallo arancia a carico delle piante dei piedi, delle ginocchia e del palmo delle mani. L'anamnesi risulta negativa per patologie degne di nota; l'E.O. nella norma. Dall'indagine sulle abitudini alimentari emerge che da ca. un anno la b. è solita assumere 3-4 succhi di frutta al giorno al gusto di albicocca. Gli esami ematochimici risultavano tutti nella norma. Il dosaggio del beta-carotene (metodo di Carr-Price modificato) plasmatico, evidenziò un valore di 800 mcg/dl.

CONCLUSIONI: Gli Autori hanno ritenuto interessante la segnalazione di questo caso per sensibilizzare il pediatra di fronte al riscontro di una ocronosi.

Inoltre l'intossicazione cronica da beta-carotene è un fenomeno che, seppur raro, non va sottovalutato per la possibile insorgenza di un diabete e/o di una cirrosi, compli-

canze peraltro segnalate in Letteratura.



Fig. 1 - Caratteristica pigmentazione giallo-arancio della pianta dei piedi.

BIBLIOGRAFIA :

- 1) Wetzel W.E. et al.: Carotene Jaundice in Infants with "Sugar Nursing Bottle Syndrome". Monatsschr Kinderheilkd 1989 oct. 137 (10):659-61.

II. TESTICULO NON PALPABILE : ATTUALI ORIENTAMENTI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI.

Martino A., Mastrolanni L., Lomiento D.

Divisione di Chirurgia Pediatrica - Ospedale dei Bambini "G.Salesi" U.S.L. 12 Ancona

Il testicolo non palpabile occupa sicuramente una posizione di rilievo tra gli aspetti ancora controversi o irrisolti che il criptorchidismo tuttora presenta. Tale situazione anatomoclinica, infatti, pone ancora problemi sia di ordine diagnostico che terapeutico. Dal punto di vista diagnostico, va precisato che il mancato rilievo del testicolo all'esame fisico può essere principalmente dovuto ad assenza della gonade, a gonade intraddominale, a gonade inguinale ipoplasica, oppure infine a gonade inguinale in un paziente con pannicolo adiposo particolarmente abbondante. Per quanto riguarda l'incidenza, il testicolo non è palpabile in circa il 20% dei pazienti criptorchidi(1) e risulta essere assente nel 3-4% della casistica complessiva(2). Numerose tecniche di indagine (angiografia, tomodensitometria, ecografia, laparoscopia, risonanza magnetica nucleare) sono state proposte e sperimentate ai fini della localizzazione di una gonade non palpabile e di queste la più efficace sicuramente risulta essere la laparoscopia, mostrando una correlazione del 94-100% nei confronti dell'esplorazione chirurgica(3,4).

Dal punto di vista terapeutico, va rilevato che la maggior parte dei testicoli non palpabili, quando presenti, può giovare dell'orchidopessia standard, mentre gli altri casi richiedono tecniche chirurgiche alternative quali: l'orchidopessia previa sezione dei vasi spermatici(5), l'orchidopessia in due tempi eventualmente previa sezione dei vasi spermatici(6), l'autotrapianto microchirurgico del testicolo(7).

Abbiamo esaminato la nostra casistica di criptorchidismo degli ultimi tre anni con lo scopo di valutare l'incidenza del testicolo non palpabile, della anorchidia mono o bilaterale e le soluzioni adottate ai fini diagnostici e terapeutici.

CASISTICA

Nel triennio '88/90 abbiamo osservato 515 testicoli non discesi, di questi 200 risultavano essere in ritenzione inguinale, 265 in ectopia inguinale sottocutanea e 50 (9.7%) non palpabili. Dei testicoli non palpabili 26 erano in posizione intraddominale, 20 erano assenti (3,9% della casistica complessiva), in un paziente bilateralmente, e 4 in posizione inguinale alta. In 20 casi di testicolo non palpabile è stata effettuata una laparoscopia, sistematicamente seguita dall'esplorazione chirurgica nei primi 12 casi e con i seguenti risultati: 5 casi di anorchidia, 6 di ritenzione addominale e 1 caso di ritenzione inguinale alta, con una correlazione del 100% con l'esplorazione chirurgica.

In 14 casi la diagnosi laparoscopica è stata correlata con la diagnosi ecografica; quest'ultima ha fatto registrare 6 falsi negativi, 1 falso positivo e 3 casi dubbi.

Dal punto di vista terapeutico, dei 30 testicoli non palpabili operabili 26 sono stati abbassati con un'orchidopessia standard, mentre in 4 casi ($4/30=13,3\%$; $4/495=0,8\%$) è stata realizzata un'orchidopessia in due tempi, seguita in un caso da atrofia postoperatoria della gonade.

CONCLUSIONI

L'incidenza di testicolo non palpabile presente nella nostra casistica è pressoché sovrapponibile ai più recenti ed autorevoli dati riferiti in Letteratura (8). Il fatto inoltre che l'anorchidia è stata registrata in misura esattamente corrispondente a quanto atteso è stato di ulteriore conforto circa la validità della casistica esaminata e l'attendibilità delle diagnosi endoscopiche formulate.

L'assoluta concordanza tra diagnosi laparoscopica e diagnosi chirurgica nei casi correlati, concordemente anche ai dati riferiti in Letteratura, ci ha indotti nel tempo ad evitare l'intervento esplorativo in presenza di sicuri rilievi endoscopici di anorchidia. Abbiamo abbandonato anche la ricerca ecografica dei testicoli non palpabili che, se valida per la valutazione dei testicoli inguinali, non risulta di alcun ausilio nel caso di criptorchidia vera.

La laparoscopia, invece, è da ritenere al momento l'unica indagine efficace alternativa all'esplorazione chirurgica

per la diagnosi dei testicoli non palpabili. Le poche obiezioni apparentemente valide formulate contro questa tecnica sono da un lato l'inutile allungamento della durata dell'anestesia in caso di testicolo non palpabile inguinale (8) e dall'altro l'eventuale possibilità di ricorrere ad indagini meno invasive come appunto la risonanza magnetica nucleare. Come dimostra chiaramente l'analisi della nostra casistica, un rigoroso esame fisico, eventualmente correlato al reperto dell'indagine ultrasonica nei casi dubbi, consente di selezionare i casi di criptorchidia vera da sottoporre a laparoscopia, eliminando il maggior numero possibile di testicoli inguinali, che in particolare incidono nella nostra serie soltanto nella misura dell'8%. Per quanto riguarda la risonanza magnetica, va rilevato che l'incidenza del 23% di falsi negativi nelle casistiche più recenti (9) suggerisce notevoli perplessità circa l'assoluta affidabilità anche nel prossimo futuro di una tecnica comunque ad alto costo e che nel bambino tra i 2 e i 4 anni, età ottimale per il trattamento del criptorchidismo, necessita di sedazione; nessuna notizia essa fornisce inoltre circa lo stato del peduncolo vascolare o dei rapporti didimoepididimari, di ovvio interesse terapeutico. L'indagine endoscopica, invece, grazie alla precisa localizzazione del testicolo ed alle informazioni riguardanti la gonade, i vasi spermatici ed i rapporti tra testicolo e via spermatica, consente di ottenere utili elementi ai fini della scelta terapeutica. Più precisamente, il rilievo di una gonade ipoplasica o di una dissociazione didimoepididimaria completa possono essere considerate altrettante indicazioni all'orchietomia, specie nei casi unilaterali o che giungono tardivamente all'osservazione; il rilievo di una gonade addominale alta e/o di un peduncolo vascolare poco sviluppato possono indirizzare ad un'orchidopessia in due tempi, eventualmente previa sezione dei vasi spermatici, o all'autotrapianto microchirurgico. Infine, la possibilità di praticare l'exeresi di una gonade ipoplasica per via laparoscopica e, ancor più, di effettuare l'interruzione dei vasi spermatici endoscopicamente come primo tempo di un intervento di Fowler-Stephens, come è stato dimostra-

to recentemente (10), può far ritenere attualmente, a nostro avviso, la laparoscopia come indagine indispensabile per la diagnosi ed il trattamento del testicolo non palpabile.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Levitt S.B. et al: The impalpable testis: a rational approach to management. *J.Urol.* 120:515, 1978
- 2) Kogan J.S.: Cryptorchidism. In Kelalis P.P. et al, *Clinical Pediatric Urology*, ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1985
- 3) Manson A.L. et al: Preoperative laparoscopic localization of the non palpable testis. *J.Urol.* 134:912, 1985
- 4) Castilho L.N.: Laparoscopy for the non palpable testis: how to interpret the endoscopic findings. *J.Urol.* 144:1215, 1990
- 5) Fowler R., Stephens F.D.: The role of testicular vascular anatomy in the salvage of the high undescended testes. *Aust NZ. J.Surg.* 29:92, 1959
- 6) Ransley P.G. et al: Preliminary ligation of the gonadal vessels prior to orchidopexy for the intra-abdominal testicle: a staged Fowler-Stephens procedure. *World. J. Surg.* 2:266, 1984
- 7) Silber S., Kelly J.: Successful autotransplantation of an intraabdominal testis to the scrotum by microvascular technique. *J.Urol.* 115:452, 1978
- 8) Vaysse P. et al: Testicules impalpables. *Chir. Pediatr.* 31:345, 1990
- 9) Gallo E. et al: Diagnostica strumentale: risonanza magnetica. In Domini R. et al, *Argomenti di andrologia chirurgica pediatrica*, ed. Piccin, Padova, 1991
- 10) Andze G.O. et al: La place de la laparoscopie thérapeutique dans le traitement chirurgical des testicules intra-abdominaux chez l'enfant. *Chir. Pediatr.* 31:299, 1990

IL PAPILOMA VESCICALE IN ETA' PEDIATRICA:

descrizione di un caso

A. R. Rizzo,* G. Pieroni,* V. Bolli,* M.C. Pupillo,*
A. Martino,**

* Servizio di Radiologia Ospedale "G. Salesi" Ancona

** Divisione di Chirurgia Ospedale "G. Salesi" Ancona

Nel novembre 1988 B.D., maschio di 5aa, eseguiva presso il nostro Servizio di Radiologia un'ecografia dell'apparato urinario per enuresi. L'indagine non evidenziava reperti patologici a carico dei reni e delle vie urinarie; sulla parete posteriore della vescica in sede parametatale dx si evidenziava una piccola immagine rotondeggiante del diametro di circa 7 mm, ad ecostruttura omogenea iperecogena, aggettante nel lume e fissa nei vari decubiti. L'urografia confermava la presenza di piccolo difetto di riempimento in corrispondenza della parete laterale dx della vescica, in assenza di alterazioni morfologiche e funzionali delle vie urinarie superiori.

Veniva eseguita una cistoscopia che rilevava, oltre alla neoformazione nota, la presenza di numerose piccole lesioni analoghe intorno al meato ureterale.

Si procedeva pertanto ad exeresi chirurgica per via sovrapubica con ureterocistoneostomia.

Nei successivi controlli ecografici e cistoscopici eseguiti a 6 mesi, 1 anno e 2 anni, non si sono evidenziate fino ad ora recidive.

Discussione. I tumori delle basse vie urinarie sono molto rari nel bambino, e sono principalmente di origine mesodermica (sarcomi), di natura maligna e prognosi rapidamente infausta.

Al contrario le neoplasie epiteliali (papillomi) sono più infrequenti ma, rispetto all'adulto hanno una prognosi migliore e una minore incidenza di recidive (2.6-5% sec. Benson).

Il sesso maschile risulta maggiormente colpito, con un rapporto 9:1, analogamente alla forma dell'adulto.

Il sintomo più comune è l'ematuria macro o microscopica occasionale o ricorrente (93%), associata o meno a disuria; tuttavia spesso si tratta di un riscontro occasionale

nel corso di accertamenti diagnostici richiesti per altro tipo di patologia o di interventi urologici.

La sede più frequente del tumore è rappresentata dal trigono, in prossimità dei menti ureterali.

L'indagine ecografica, che costituisce l'approccio diagnostico elettivo nella patologia vescicale, è in grado di rilevare con elevata sensibilità la presenza di lesioni parietali, diffuse o focali, fornendo utili informazioni sulle dimensioni e sul numero delle formazioni papillomatose, sull'aspetto sessile o peduncolato, e sull'eventuale infiltrazione della parete. Inoltre l'ecografia può documentare la possibile presenza di un'idroureteronefrosi ostruttiva associata.

La successiva indagine diagnostica è rappresentata dall'urografia che evidenzia la lesione nei cistogrammi come difetto di riempimento parietale, e permette di escludere eventuali localizzazioni papillomatose nelle alte vie urinarie.

La terapia d'elezione è rappresentata dalla resezione per via endoscopica quando possibile.

Si impone comunque un accurato e protratto follow up ecografico e cistoscopico, in quanto sono state segnalate recidive anche a distanza di anni (Paduano).

BIBLIOGRAFIA:

1) il papilloma vescicale in età pediatrica: descrizione di un caso. Messina P. e al. Ped. Med. Chir. 1986,8: 108-110

2) Transitional cell papilloma of the bladder. Williams J.I. e al. Pediatr. Radiol. 1986,16:322-323

3) Transitional cell papillary carcinoma of the bladder in a child. Lalmand B. e al. Pediatr. Radiol. 1987,17: 77-79

4) Primary epithelial tumors of the bladder in children.

Paduano L. e al. J. Urol. 1988,139: 794-795

ITTIOSI SEMPLICE = DESCRIZIONE DI UN CASO IN NEONATO

A. CAUCCI S. TUZI GALLO

DIVISIONE DI PEDIATRIA OSPEDALE M. MONTESSORI CHIARAVALLE

L'ittiosi é una genodermatosi ipercheratosica generalizzata che si manifesta con desquamazione e secchezza della cute.

Esistono quattro forme principali della malattia:

- ittiosi volgare (o ittiosi semplice)
- ittiosi x- linked
- eritroderma ittiosiforme congenito non bolloso
(o ittiosi lamellare)
- eritroderma ittiosiforme congenito bolloso
(o ittiosi istrice)

Di queste solo l'ittiosi volgare, la forma piú comune e benigna, si osserva raramente prima del 3° mese di vita, mentre le altre sono già presenti alla nascita. I termini " collodiore baby" e " feto Arlecchino" sono solo descrittivi e non indicano quadri diversi di ittiosi.

Alla nascita la d.d. tra le diverse forme di desquamazione cutanee include anche la desquamazione fisiologica presente in circa il 75% dei neonati a termine e pretermine.

Caso clinico: C.M. nato alla 37a settimana di gestazione da parto eutocico in primipara affetta da ittiosi comune manifestatasi al 2° anno di vita . P.N. kg 3,600

E.O. : desquamazione epiteliale piú marcata al tronco(anche se compatibile con l'età gestazionale)

Conosciuto il dato anamnestico di ittiosi della madre si é proceduto

ad una biopsia cutanea e studio al M.E. del frammento ottenuto che ha evidenziato alterazioni delle strutture cheratoialine e riduzione dello stato granuloso , caratteristiche di ittiosi comune.

Poiché in letteratura tale quadro clinico si associa spesso ad atopia e dal momento che nella madre era presente ipogalattia si é iniziato allattamento con formula ipoallergizzante in cui le proteine hanno subito una idrolisi enzimatica parziale.

L'unico trattamento della malattia consiste nella lubrificazione quotidiana della pelle, mentre sconsigliato é l'uso di saponi secchi ed irritanti al posto dei quali eccellenti sostituti sono i saponi basici. Il caso clinico é stato descritto perché oggi tramite i nuovi procedimenti diagnostici(microscopia elettronica) é possibile diagnosticare la malattia molto precocemente e con l'ausilio della dieta e dei saponi basici si può assicurare al paziente una vita futura senza i problemi a cui questi bambini andavano incontro dopo il 1° anno di vita.

IL BAMBINO CON DOLORI ADDOMINALI: NOSTRA CASISTICA NELL'ANNO '89

S. SORSO[°], G. CARDONI[°], G. D'ANGELO^{°°}, G. CURAMIA^{°°}

[°] SERVIZIO DI PRONTO SOCCORSO ED ACCETTAZIONE, OSP. SALESI ANCONA

^{°°} DIVISIONE DI PEDIATRIA, OSP. SALESI ANCONA

I dolori addominali, in età pediatrica, rappresentano una evenienza molto frequente e, spesso, di difficile interpretazione diagnostica: sono molti infatti gli organi sia intra che extraintestinali in grado di provocare manifestazioni dolorose riferibili all'addome; il quadro è inoltre complicato sia dall'incapacità del bambino di riferire con sufficiente precisione la sede e le caratteristiche del dolore presentato, sia dall'esistenza di una patologia dolorosa ricorrente riferita all'addome, frequente specie in età scolare (D.A.R.: dolori addominali ricorrenti) che rappresenta un frequente motivo di consultazione pediatrica. Per tali motivi ci è sembrato interessante valutare retrospettivamente i pazienti giunti alla nostra osservazione nell'arco di un anno per una sintomatologia dolorosa riferita all'addome al fine di verificare, nell'ambito dei casi diagnosticati, la prevalenza della patologia organica.

Nel periodo compreso tra il 1° Gennaio e il 31 Dicembre '89 sono stati esaminati 620 bambini (M: 330, F: 290, età media: anni 5,2/12): di questi, 164 (M: 86, F: 78) (26,4%) sono stati ricoverati in Chirurgia, mentre dei restanti 456 (M: 244, F: 212) (73,5%) 28 (4,5%) sono stati ricoverati in Pediatria e 428 (69%) sono stati inviati a domicilio dopo la prima osservazione. Dei 134 pazienti ricoverati in Chirurgia, 105 (M: 54, F: 59) (16,9%) sono stati operati: 103 sono state le diagnosi di appendicopatia (in 8 casi coesisteva un quadro di peritonite ed in 3 casi di adenomesenterite), mentre gli altri 2 bambini presentavano, rispettivamente, immagini intestinali e diverticolo di Meckl. Gli altri 59 pazienti ricoverati in Chirurgia, ma non operati, sono stati dimessi con diagnosi "coliche addominali di n.d.d.". Nei 28 pazienti ricoverati in Pediatria sono state poste le seguenti diagnosi: 16 D.A.R., una stipsi, 4 I.V.U., una idronefrosi, 2 Schönlein-Henoch, 2 coliche renali da calcolosi. Nei 428 bambini inviati a domicilio dopo la prima osservazione, sono stati diagnosticati 33 casi di coliche gassose, 26 di stipsi, 55 colon irritabile, 22 di "coliche addominali di n.d.d.", 2 di ossiuriosi, 2 di intolleranza al lattosio, 9 di vomito ciclico acetonemico, 1 di diarrea, mentre 278 sono stati etichettati come D.A.R. sulla base della riferita ricorrenza della sintomatologia dolorosa (in accordo con Apley(1) almeno tre episodi di dolore addominale in un periodo di tempo non inferiore a tre mesi). Considerato l'alto numero di bambini etichettati come D.A.R., anche se solo per 86 di essi (29,2%) è stata possibile confermare con sufficiente sicurezza la diagnosi nel corso dei controlli successivi, anche la nostra casistica, così come altre, sembrerebbe confermare la maggiore responsabilità del disturbo funzionale rispetto alla patologia organica nell'in-

sorgenza di una sintomatologia dolorosa addominale in questa fascia di età.

1) Apley J.:

The child with recurrent abdominal pain (second edition)

Oxford Blackwell Scientific Publication, 1975

LE CORDE TENDINEE CARDIACHE ABERRANTI IN ETÀ PEDIATRICA
CASISTICA ED IMPLICAZIONI CLINICHE

*FALEBURLE M., *GUERRINI D., *CASTELLINI R., ^BAGLIONI M.G.
*Divisione Medicina Ospedale Umbertoide Perugia
*Divisione Pediatria USL 20 Canerino
^Specialista Pediatra L.P.

Le false corde tendinee (FT) sono trabecole fibrose o fibromuscolari presenti prevalentemente nel ventricolo sinistro, tese tra setto e parete libera, tra i muscoli papillari ed il setto interventricolare, o tra i muscoli papillari stessi. Lo sviluppo della ecocardiografia ne ha consentito una documentazione con metodica incruenta ed ha creato un interesse intorno a tali strutture. Oggi ci si chiede se sono solo una curiosità ecocardiografica o se possono rivestire un qualche ruolo sul piano clinico, dal momento che possono associarsi a rumori precordiali e, secondo alcuni autori, potrebbero essere responsabili di aritmie ipercinetiche ventricolari. MATERIALI E METODI

Dalla analisi retrospettiva di 120 ecocardiogrammi di soggetti in età pediatrica, praticati per dirimere la genesi di "soffi cardiaci", abbiamo documentato 30 casi di FT isolate o associate ad altra patologia cardiaca (1 DIA tipo DS, 1 aneurisma del setto interatriale, 10 casi di prollasso o simil prollasso della mitrale). Gli esami sono stati eseguiti con ecocardiografo General Electric RT 5000 mono e bidimensionale con sonda elettronica da 5 o 7,5 MHz, dotato di doppler pulsato e continuo. Tutti gli esami sono stati eseguiti con metodo standard: proiezioni parasternali, apicali e sottocostali per scopi diagnostici. Le FT sono state definite come echi lineari tesi all'interno delle cavità ventricolari, più o meno mobili durante il ciclo cardiaco, visualizzate in almeno due sezioni ecocardiografiche. Alcune volte sono state necessarie angolazioni del trasduttore diverse da quelle routinariamente impiegate per meglio identificare la loro lunghezza e sede di inserzione. La più elevata percentuale in adolescenti o in età pediatrica va correlata ad una migliore ecogenicità rispetto agli adulti. La localizzazione più frequente si è avuta nel ventricolo sinistro (90%), di cui il 70% in sede setto alto-parete libera bassa ed in sede apicale il restante 20%. In genere erano singole, solo nel 10% dei casi sono risultate doppie, più frequentemente erano sottili e con movimento simile a membrana. Il numero dei maschi è risultato superiore a quello delle femmine (22 contro 8).

INTERESSE CLINICO: ASSOCIAZIONE CON SOFFIO SISTOLICO

Le FT sono state associate con rumori precordiali tipo soffio innocente di Still (soffio sistolico da eiezione con caratteristiche musicali). Gullace e coll. riportarono la presenza di un soffio innocente nel 90% dei soggetti in cui riscontrarono la presenza di FT. Le FT del ventricolo sin., sottili, con movimento a valvola, sono più frequentemente responsabili di rumori precordiali; verosimilmente esiste una

relazione tra il soffio e lo stato vibratorio di queste FT sottili. Inoltre, in condizione di dilatazione ventricolare, la FT può divenire tesa e rigida e ciò può creare, in cavità ventricolare, turbolenza del sangue, vibrazione e soffio. E' possibile pertanto che le FT possano provocare soffi cardiaci; di converso la loro presenza deve essere ricercata con accuratezza in soggetti portatori di soffi inspiegabili.

ASSOCIAZIONE CON ARITMIE VENTRICOLARI

Embriologicamente si pensa che le FT derivino dallo strato muscolare interno del cuore primitivo, ricco di cellule di Purkinje. Da studi elettrofisiologici è emerso che possano essere responsabili di aritmie ventricolari o per aumentato automatismo provocato dallo stiramento del miocardio specifico in esse contenuto (ad esempio in caso di dilatazione ventricolare), o per il meccanismo di rientro (in questo caso la FT si comporta come una via accessoria).

La frequente associazione con prolasso della valvola mitrale inoltre, potrebbe chiamare in causa anche quei meccanismi ipotizzati per spiegare la maggior frequenza di aritmie in questi pazienti, come ad esempio, la presenza di un aumentato tono adrenergico. In uno studio condotto da Zeppilli e coll., in praticanti sport aerobici e/o di endurance è stata riportata una incidenza di aritmie ventricolari nel 17,3% dei casi. In questi atleti prevaleva il tipo fibromuscolare su quello fibroso ed il tipo trasversale su quello longitudinale. Sembra quindi che le FT di spessore maggiore (fibromuscolari) siano più aritmogene, anche se il numero dei soggetti studiati è ancora scarso ed, al momento, nessuna considerazione definitiva può essere fatta.

CONCLUSIONI. Possiamo concludere che in presenza di un soffio sistolico musicale al precordio, in un bambino, è necessario praticare un accurato ecocardiogramma. Una corretta diagnosi ecocardiografica richiede infatti particolare attenzione nel differenziare le FT da altre strutture ecoriflettenti endoventricolari. Masse intracavitari, ostruzioni del tratto di afflusso ventricolare, vegetazioni, aneurisma dei seni di Valsalva, trabecole carnee dei ventricoli, banda moderatrice, oltre che errori nella regolazione dell'apparecchio e nella angolazione del trasduttore, possono indurre conclusioni diagnostiche erranee. Pensiamo comunque che la diagnosi di certezza di FT possa essere fatta quando una struttura ecoriflettente intracardiaca si presenta sotto forma di stringa o cordoncino, mobile durante il ciclo cardiaco, senza ispessimento sistolico (a differenza della banda moderatrice) e senza alcuna relazione con i lembi valvolari atrio-ventricolari.

BIBLIOGRAFIA

- (1) GULLACE e coll.: "Aspetti ecocardiografici dei falsi tendini ventricolari" *G. Ital. Cardiol.* 1987 17: 318-328.
- (2) LANZETTA T. e coll.: "Il ruolo dei falsi tendini" *Atti 4° Cong. Naz. Soc. Italiana Medicina dello Sport VENEZIA 1989.*
- (3) FERRY L.W. e coll.: "Left ventricular false tendons in children: prevalence as detected by 2-D echocardiography and clinical significance" *AMJ CARDIOL.* 1983; 52:1264-1266.

SATURIMETRIA IN PEDIATRIA: ESPERIENZA PERSONALE

GUERRINI D. CASTELLINI R.

DIVISIONE PEDIATRIA USL 20 CAMERINO (MC)

Il saturimetro misura in maniera non invasiva la saturazione funzionale di O₂ in percentuale nell'Hb arteriosa. Vengono sfruttati i principi della ossimetria spettrofotometrica e della pletismografia. Più semplicemente la luce rossa ed infrarossa emessa da un fotodiode e proiettata attraverso i tessuti viene assorbita dal sangue e da ciascun componente del tessuto in maniera diversa. Un sensore, collocato dalla parte opposta alla emissione, misura la quantità di luce che riesce a filtrare, che varia in funzione della pulsatilità del sangue e quindi della presenza di Hb ridotta o ossidata che affluisce in quel momento. Il saturimetro misura la saturazione funzionale di ossigeno che è definita come % di Hb ossigenata su tutta la Hb che è capace di trasportare O₂.

MATERIALI E METODI

È stato utilizzato il saturimetro NELLCOR 200, con derivazione applicata all'alluce. L'applicazione del sensore è molto agevole e permette al bambino una buona mobilità con minimo fastidio. Non esistono limitazioni di uso e controindicazioni: essendo la pratica non invasiva, anche se la presenza di ittero, in special modo nei neonati, oppure Emoglobine disfunzionali, possono determinare discrepanze tra i valori ottenuti con il saturimetro e quelli di altre metodiche. Vengono esposti tre casi clinici particolarmente indicativi della bontà della metodica e della praticità e velocità di esecuzione.

CASI CLINICI

L.A. 1 giorno di vita, condizioni generali buone, E.O. negativo, presenza di cianosi centrale, Rx torace ed ECG non esplicativi, emogasanalisi con prelievo venoso: modica acidosi. Saturimetria 40% O₂, dopo Ossigenoterapia 50-55%. Il non rassicurante esame di saturimetria consigliava il ricovero in ambiente cardiologico pediatrico dove, mediante ecocardiografia e cateterismo cardiaco veniva posta diagnosi di TGV.

F.G. 6 mesi, Down, affetta da DIV con shunt sin-dx, soffio sistolico 3-4/6 al mesocardio, in attesa di correzione chirurgica. Condizioni generali scadenti, bronchiolite e diarrea. Esame obiettivo negativo per organi ed apparati, esami strumentali negativi, saturimetria 95% O₂.

Q.A. 3 anni, tachipnea 50 atti/min, tachicardia 130/min, E.O. toracico: fischi e sibili diffusi in ed espiratori, saturimetria 85%. Si instaurava aerosolterapia con salbutamolo ed ossigenoterapia in modo da ottenere saturazione di O₂ al 95% con l'impiego di 2 litri/min con pronta risoluzione della tachipnea e dell'impegno respiratorio.

CONCLUSIONI

Dalla nostra esperienza risulta che l'uso del saturimetro contribuisce in maniera significativa ad una corretta valutazione del caso, può suggerire ipotesi diagnostiche verificabili poi con metodiche di secondo livello e dare indicazioni utili alla terapia.

L'ADDOME ACUTO IN PEDIATRIA: INDICAZIONI E LIMITI DELL'E- COGRAFIA

V. Bolli*, G. Pieroni*, M.C. Pupillo*, A.R. Rizzo*, P. Busi-
lacchi**

* Servizio di Radiologia Ospedale "G. Salesi" Ancona

** Servizio di Radiologia Ospedale "Umberto I" Ancona

Di fronte al bambino con sindrome addominale acuta il problema è di stabilire se si tratti di un "vero addome acuto", che impone un trattamento chirurgico d'urgenza, o di uno "pseudo-addome acuto", che riconosce svariate cause intra ed extraddominali e non necessita di terapia chirurgica immediata.

Le cause di addome acuto sono principalmente riconducibili alla peritonite, all'emoperitoneo e all'occlusione intestinale.

PERITONITE: può essere diffusa o circoscritta. Le forme diffuse primitive sono rare (P. pneumococcica); le forme secondarie, da propagazione o da perforazione, riconoscono come prima causa la patologia appendicolare.

Da alcuni anni ormai viene riconosciuta la validità dell'indagine ecografica nel sospetto clinico di appendicite acuta. Nelle diverse scansioni l'appendice appare come una struttura tubulare a fondo cieco, o come un'immagine "a bersaglio", priva di attività peristaltica. L'ecografia può evidenziare inoltre la presenza di coproliti e di un essudato intra peritoneale, libero o saccato (peritiflute).

Nelle peritoniti circoscritte gli ultrasuoni rappresentano l'indagine elettiva, in quanto evidenziano l'ascesso come un'area ipoecogena omogenea, a margini indistinti e poco mobile, localizzata in prossimità della lesione primitiva o nei recessi peritoneali più declivi (docce parietocoliche, cavo di Morrison, cavo di Douglas, regione sottoepatica, pericolecistica, sottodiaframmatica, laterovesicale), mentre le raccolte non ascessualizzate appaiono completamente anecogene.

A questo proposito è interessante ricordare che nei bambini portatori di catetere di derivazione ventricolo-peritoneale spesso l'esame ecografico può dimostrare

la presenza di versamento libero o saccato per un insufficiente riassorbimento del liquido peritoneale che peraltro può facilmente ascessualizzare.

EMOPERITONEO: può essere spontaneo (rottura di neoformazioni, splenomegalia) o traumatico (da ferite e da traumi contusivi). Nei traumi il ruolo principale dell'ecografia consiste nell'identificare e nel localizzare la presenza di versamenti ematici o di altre raccolte liquide, fornendo spesso un valido ausilio nel riconoscere l'organo specifico interessato dal trauma.

OCCLUSIONE INTESTINALE: l'esame ecografico è diventato ormai da alcuni anni l'indagine di prima istanza nel sospetto di stenosi ipertrofica del piloro e di invaginazione. Nell'occlusione intestinale da massa addominale l'ecografia si pone come indagine fondamentale per la sua peculiare non invasività, per la facilità di esecuzione e innocuità della metodica.

Di fronte ad una massa anecogena o ipoecogena omogenea le possibilità diagnostiche sono rappresentate da:

- cisti mesenterica, pancreatica, ovarica
- linfangioma cistico
- duplicazione del digerente
- cisti del coledoco
- idrosalpinge, piosalpinge
- raccolta intraparietale, ascite saccata
- ascesso, ematoma
- linfoma
- idrometrocolpo

Nel caso di massa "mista" o iperecogena disomogenea le ipotesi diagnostiche più frequenti sono:

- neoplasie ovariche
- neoplasie renali
- neoplasie epatiche

- linfoadenopatie e linfomi
- neoplasie retroperitoneali
- ascessi voluminosi
- ematomi in organizzazione

La radiologia convenzionale (diretta addome, tubo digerente, e/o clisma opaco) conserva ancora pieno valore nell'ileo funzionale da megacolon, nell'ileo paralitico complicante le peritoniti, nelle atresie del tenue e del colon, nell'ileo da meconio, nei difetti di rotazione e di fissazione, nell'enterite necrotizzante nelle malformazioni ano-rettali. A questo proposito si sottolinea che è comunque sempre indispensabile eseguire un esame diretto dell'addome in ortostatismo o una laterale con tubo a bandiera per la ricerca di livelli idro-aerei.

Lo "pseudoaddome acuto" riconosce svariate cause endoadominali (tra le più frequenti ricordiamo gastroenteriti, malattia celiaca, coliche gassose del neonato, parassitosi intestinale, epatite, colecistite, pancreatite, splenomegalia congestizia, pielonefrite, adenite mesenterica, leucosi acuta, malattia di Schönlein-Henoch) ed extraadominali (polmonite, pleurite, torsione del testicolo, anessite, cause metaboliche ed endocrine, infezioni sistemiche, malattie neurologiche, intossicazioni ed avvelenamenti).

In questi casi ovviamente l'ecografia costituisce un esame dicompletamentodopo un'accurata indagine clinico-laboratoristica unitamente ad altre indagini di radiologia convenzionale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ceres L. et al: Ultrasound study of acute appendicitis in children with emphasis for the diagnosis of retrocecal appendicitis. *Pediatr Radiol* 20: 258 (1990)
- 2) Filatrault D. et al: Investigation of childhood blunt abdominal trauma: a practical approach using ultrasound as the initial diagnostic modality. *Pediatr Radiol* 17: 373 (1987)
- 3) Kao Simon C. S. et al: Acute Appendicitis in Children: Sonographic Findings. *AJR* 153: 375 (1989)
- 4) Lomiento D. et al: L'addome acuto in pediatria. Atti del 2° incontro di aggiornamento su: "Problemi pratici in Pediatria" Civitanova Marche, 10 ottobre 1981.
- 5) Perale R. et al: Ecografia Pediatrica: nuove indicazioni. Apparato digerente e rene medico. Nuove tecnologie in pediatria. 2° Convegno Nazionale. Reggio Emilia 10-11 Novembre 1989
- 6) Pracros JP. et al: Aspects echographiques dans les volvulus du grêle sur mlrotation chez le nouveau-né. *Pédiatrie* 43: 5252 (1988)
- 7) Risi D. et al: L'ultrasonografia nelle urgenze addominali. *Radiol Med* 77:485 (1989)
- 8) Sivit Carlos J. et al: Blunt Trauma in Children: Significance of Peritoneal Fluid. *Radiology* 178:185 (1991)
- 9) Swischuk L.E. et al: Intussusception: indications for ultrasonography and an explanation of the doughnut and pseudokidney signs *Pediatr Radiol* 15:388 (1985)
- 10) Taylor K. et al: Ecografia in medicina d'urgenza Masson Ed. (1985)

- 11) Weiler S. et al: L'échographie dans l'urgence abdominale J. Radiol. 11:765 (1986)
- 12) Westra Sjik J. et al: Hypertrophic Pyloric Stenosis: Use of the Pyloric Volume Measurement in Early US Diagnosis Radiology 172:615 (1989)

CASE REPORT: ASPETTI ECOENCEFALOGRAFICI DI UN CASO CLINICO DI INFEZIONE PRENATALE DA CYTOMEGALOVIRUS

M.C. Pupillo, A.R. Rizzo, V. Bolli, G. Pieroni

Servizio di Radiologia Ospedale "G. Salesi" Ancona

Il cytomegalovirus umano (CMV) è attualmente ritenuto la più comune causa di infezione virale acquisita in utero, colpendo tra lo 0,2 e il 2,2% della popolazione in utero negli Stati Uniti. Non si hanno a disposizione dati nazionali.

La trasmissione verticale della malattia può essere dovuta ad infezione primaria o riattivata nella gestante. Nell'infezione primaria che è la sola responsabile di una severa sintomatologia alla nascita, (benchè la trasmissione al feto avviene nel 40% dei casi), solo l'11% dei neonati presenta segni clinici manifesti che sono epatosplenomegalia, ittero, petecchie, polmonite, corio-retinite, deficit uditivo e alterazioni del sistema nervoso centrale sostenute dalla spiccata affinità del CMV per le cellule del SNC. L'evoluzione dei pazienti con grave compromissione cerebrale porta a gradi di microcefalia, ritardo dello sviluppo psicomotorio, convulsioni, disturbi visivi e auditivi e calcificazioni peri-ventricolari. L'uso dell'ecografia ha migliorato lo studio delle lesioni encefaliche permettendo di evidenziare ventricolomegalia, iperecogenicità periventricolari focali puntiformi (calcificazioni) e a striscia e polimicrogiria, come nella maggior parte delle malattie virali congenite (toxoplasmosi, rosolia, herpes simplex). Le alterazioni encefaliche sono rappresentate da infiltrazione infiammatoria meningea e delle altre strutture vascolari, necrosi del parenchima e proliferazione microgliale e astrogliale reattiva che prediligono la matrice germinativa determinando cisti subependimali, calcificazioni, cisti paraventricolari oppure disturbi della migrazione neuronale con conseguente polimicrogiria. L'interessamento delle arterie che irrorano il talamo e i nuclei della base può essere riscontrato all'esame auto-

ptico che rileva fenomeni vasculopatici con successivo deposito di minerali a livello della parete dei vasi evidenziabile ecograficamente.

Caso Clinico

DF nato il 05/01/91 alla 36^a settimana ostetrica (38^a stimata) da gravidanza decorsa con sospetta malattia da cytomegalovirus (due controlli materni eseguiti al 2^o e 3^o mese di gravidanza davano positività sia per IgG che IgM anticytom). L'eco cerebrale eseguita in 1^a giornata di vita ha dimostrato presenza di piccole aree iperecogene (alcune delle quali con cono d'ombra posteriore), in sede periventricolare e a livello del corpo striato riferibili a calcificazioni endocraniche confermate con Rx del cranio, modico aumento delle dimensioni dei ventricoli laterali e aree iperecogene con zone anecogene centrali subependimali verosimilmente riferibili a cisti poroencefaliche (esito di pregressa emorragia). L'ecografia addominale dava dimensioni lievemente aumentate di fegato e milza e reni iperecogeni. Gli esami virologici hanno evidenziato una positività delle IgG anti CMV, con valori di IgM ai limiti della dosabilità, in concordanza con il fatto che il bambino avrebbe contratto l'infezione in epoca precoce di gravidanza.

Il bambino, trattato con gamma globuline iperimmuni anti CMV, e che ai successivi controlli ecografici sembrava presentare tendenza alla progressiva dilatazione ventricolare, si è stabilizzato e ai controlli seguenti presenta un quadro ecoencefalografico stazionario e buono sviluppo psicomotorio, ed è comunque da continuare a controllare nel tempo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Beltinger C., Saule H.: Sonography of subependymal cysts in congenital rubella syndrome. Eur, J. Pediatr. 148:206, 1988
- 2) Frank J.L.: Sonography of intracranial infection in infant ad children, Neuroradiology, 28: 440, 1986.
- 3) Littlewood Teele R., Hermanz Schulman M., Sotrel A.: Echogenic vasculature in the basal ganglia of neonataes: a sonographic sign of vasculopathy. Radiology 169: 423, 1988.
- 4) Pracros J.P., Simmonet C.: Lesions vasculaires cerebrales dans les foetopathies virale. In Couture A., Veyrac C., Baud C.; Les malformations conjenitales. Saurempe, Montpellier, 1988

TUMORI CEREBRALI NEL 1 ANNO DI VITA:
caratteristiche e tecniche di imaging
A.R. Rizzo, G. Pieroni, M.C. Pupillo, V. Bolli.

Servizio di Radiologia Ospedale "G. Salesi" Ancona

Le neoplasie cerebrali hanno un'incidenza relativamente elevata in età pediatrica; in uno studio condotto nelle Marche nel triennio 84-86 esse figurano al primo posto tra i tumori solidi e rappresentano circa il 21%, con un tasso di incidenza annuo del 29%.

Il sesso maggiormente colpito è quello maschile, soprattutto tra i 10 e i 14 anni. Al di sotto di un anno di età le neoplasie cerebrali sono relativamente rare (8-27% dei tumori del S.N.C. pediatrici); tuttavia le peculiarità cliniche ed istologiche e la possibilità di un diverso approccio diagnostico giustificano una valutazione a parte di questi pazienti.

Infatti, fino alla chiusura delle fontanelle, la crescita della massa tumorale è assecondata dalla notevole plasticità della teca cranica, ed i fenomeni compressivi sul parenchima cerebrale sono minimi o del tutto assenti; in alcuni casi il riscontro della neoplasia è stato del tutto occasionale (ad esempio nel corso di accertamenti eseguiti per trauma cranico). Ne consegue che il sintomo più frequente (oltre il 50%) è rappresentato dal rapido aumento della circonferenza cranica, accompagnato o meno da vomito.

I segni neurologici focali invece sono relativamente infrequenti (10%) e consistono essenzialmente in convulsioni, emiparesi, deficit dei nervi cranici, letargia, ecc.

A differenza del bambino più grande e similmente all'adulto la sede del tumore è prevalentemente sopratentoriale (75-80%):

In questa età le neoplasie riconoscono frequentemente una "noxa oncogena" disembrigenetica, e questo vale anche per la patologia tumorale cerebrale. Nelle casistiche dei vari A.A., infatti, oltre il 55% è rap-

presentato da tumori neuroepiteliali primitivi e teratomi con esordio prevalentemente in età neonatale o nei primi due mesi di vita; seguono poi i tumori gliali (astrocitoma, glioblastoma, papilloma dei plessi coroidi), mentre il medulloblastoma, tipico del bambino più grande, risulta estremamente raro al di sotto di un anno di età.

In questi pazienti la fontanella anteriore costituisce una "finestra acustica" ottimale per lo studio dell'encefalo mediante ultrasuoni, fornendo utili informazioni sia sul sistema ventricolare che sul parenchima cerebrale; l'ecografia quindi rappresenta sicuramente la tecnica d'approccio più indicata per la sua innocuità e facilità di esecuzione nel bambino piccolo che presenti valori di circonferenza cranica superiori alla norma o una sintomatologia neurologica più o meno specifica.

Gli U.S. evidenziano con elevata sensibilità le lesioni espansive endocraniche, definendone con precisione la sede, le dimensioni e l'ecostruttura; sono inoltre in grado di rilevare la presenza di necrosi, calcificazioni o emorragie endotumorali e l'eventuale associazione con idrocefalo.

Il successivo accertamento diagnostico è rappresentato dalla T.A.C. e dalla R.M.N., indagini analoghe e per alcuni versi complementari. Infatti la T.A.C. risulta ottimale nella ricerca delle calcificazioni, caratteristiche dei teratomi. D'altra parte la R.M.N. permette uno studio multiplanare della lesione, definendo con accuratezza l'estensione della massa e i suoi rapporti con le strutture vicine e, per l'assenza di artefatti dovuti alla componente ossea, è particolarmente indicata nell'esplorazione della fossa cranica poste-

riore.

L'angiografia cerebrale, infine, può rappresentare un valido ausilio per la valutazione pre-operatoria del circolo neoplastico, rivelando l'eventuale presenza di vasi anomali provenienti dal distretto meningeo o facciale. Nelle casistiche riportate in letteratura la prognosi dei tumori cerebrali è costantemente infausta, con tempi di sopravvivenza brevi; questo dato, oltre che al tipo istologico, è verosimilmente in relazione anche alle grosse dimensioni raggiunte dalla neoplasia al momento della diagnosi, che rendono estremamente problematica e demolitiva l'exeresi chirurgica radicale.

E'auspicabile quindi che la diffusione su vasta scala dell'indagine ecografica nei bambini sintomatici, unitamente al continuo perfezionamento delle tecniche di imaging e chirurgiche, possa in futuro migliorare i tempi di sopravvivenza consentendo una diagnosi più precoce e quindi un intervento terapeutico più efficace.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Congenital brain tumors: a review of 45 cases.
Buetow PC et al. AJR 155,587;1990
- 2) Lateral ventricular neoplasms of the brain: differenzial diagnosis based on clinical, CT, and MR findings.
Jelinek J et al. AJR 155,365;1990
- 3) Brain tumors in infants less than a year of age.
Ambrosino MM et al. Pediatr. Radiol. 19,6;1988
- 4) Incidenza nelle Marche dei tumori maligni in età pediatrica.
Felici L et al. Atti del Convegno Pediatrico di Jesi del 23-11-89.

TUMORI CEREBRALI:
 caratteristiche in relazione all'età

	0-1 anno	1-14 anni	adulti
sintomi clinici più frequenti	aumento della circonferenza cranica	deficit neurol. focali, ipertens. endocranica	deficit neurol. focali, ipertens. endocranica
sede	sopratentor.	sottotentor.	sopratentor.
diagnosi	ecografia cerebrale TAC, RMN, angiografia	TAC, RMN, angiografia	TAC, RMN, angiografia
tipo istologico più frequente	teratoma, PNET, CPP, astrocitoma	medulloblastoma	astrocitoma, glioma, meningioma

L'ECOGRAFIA NELL'ANCA DOLOROSA DEL BAMBINO.

G. Pieroni, A.R. Rizzo, M.C. Pupillo, V. Bolli

Servizio di Radiologia Ospedale "G. Salesi" Ancona

La cosiddetta "anca dolorosa" (AD) è di riscontro piuttosto frequente nell'età pediatrica e la sua interpretazione clinico-radiologica rappresenta a volte un problema di difficile soluzione.

Infatti le cause di questa sindrome sono molteplici: oltre alla sinovite transitoria, che rappresenta l'eziologia più frequente (50%), ricordiamo l'artrite settica, l'osteomielite, l'emartro, le artriti croniche (artrite reumatoide, brucellosi, ecc.), il morbo di Perthes e la epifisiolisi.

Da alcuni anni ormai utilizziamo gli ultrasuoni al fine di evidenziare un eventuale versamento nell'articolazione coxo-femorale, ed abbiamo constatato una notevole sensibilità della metodica.

Tuttavia nel bambino con AD siamo soliti associare all'esame ecografico comparativo delle anche un'indagine radiologica del bacino con radiogrammi in A.P. ed assiali. L'esame radiologico è considerato positivo nei casi in cui siano documentabili lesioni ossee, ovvero siano evidenti segni indiretti di versamento (differenza di ampiezza di 1 mm. o più delle interlinee articolari coxo-femorali).

La positività dell'indagine radiologica nel caso della AD è risultata piuttosto bassa in tutte le casistiche: Miralles in uno studio di 500 casi riporta una positività dell'esame RX di appena il 12% contro il 47% dell'indagine ecografica.

Tuttavia noi riteniamo che non si possa prescindere da esso, in particolare nel caso di morbo di Perthes e di epifisiolisi, quadri sospettabili all'ecografia, ma che richiedono comunque un inquadramento radiologico.

L'ecografia evidenzia con notevole accuratezza la presenza del versamento endoarticolare, che appare come

un'area ipo-anecogena nel recesso capsulare inferiore coxofemorale. Nella grande maggioranza dei casi di sinovite transitoria tale raccolta appare anecogena; al contrario nei versamenti essudativi o emorragici si riscontra un'ecostruttura ipoecogena, omogenea o complessa per la presenza di coaguli o materiale corpuscolato. Alcuni Autori considerano indicativo di sinovite transitoria l'ispessimento della capsula articolare fibrosa e della membrana sinoviale (Dorr), benché non esista ancora una standardizzazione di questo parametro.

Oltre che nella patologia articolare gli US possono rappresentare un valido ausilio diagnostico anche nello studio di lesioni propriamente ossee: nell'epifisiolisi l'ecografia può infatti evidenziare la presenza di una raccolta intrarticolare emorragica e lo slittamento della testa femorale rispetto al collo, allorché questo sia maggiore di 10° .

Infine l'indagine ecografica si è rivelata utile nelle fasi iniziali del morbo di Perthes (stadio I e II di Catteral), dimostrando l'irregolarità del contorno epifisario ed il concomitante versamento articolare caratteristico degli stadi precoci.

In conclusione l'ecografia rappresenta sicuramente la indagine di prima istanza nella valutazione clinico-strumentale dell'anca dolorosa, per l'innocuità e la elevata sensibilità della metodica, che permette di evidenziare versamenti endoarticolari anche di modesta entità. Inoltre la tecnica ecografica, non invasiva e facilmente ripetibile, risulta particolarmente idonea nel follow-up di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Ultrasonography of the painful hip. Prospective studies in 20 patients.

Dorr U et al. *Pediatr.Radiol.* 19,36;1988

- 2) Sonography of the painful hip in children : 500 consecutive cases.

Miralles M et al. *AJR* 152,579;1989

ECOGRAFIA DELLE ANCHE : CONSIDERAZIONI SU 2810 CASI NEL CORSO DEL 1990

Chiodini P., Romeo M., Cecchini A.

Ospedale Maggiore, Bologna. Divisione di Pediatria : Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale. Primario Prof.G.Sabrosioni.

Dal 1988 impieghiamo la metodica ecografica per lo studio delle anche. Qui di seguito riportiamo alcune osservazioni limitate al 1990, in quanto omogenee sotto il profilo degli operatori e dei criteri tecnici e classificativi. Sono stati esaminati 2810 bambini, alla nascita e/o nei primi mesi di vita, con sonde da 5.0 e 7.5 MHz. L'indagine in età neonatale, (eseguita sulla base di dati anamnestici di rischio e/o di criteri clinici positivi) ha evidenziato che nel 56.8% dei casi le anche erano normali, nel 33.3% immature, nel 10.1% patologiche (1.0% sublussate-lussate). Il 8% dei casi controllati a 1 mese è risultato peggiorato. L'esame praticato a 2-4 mesi ha dimostrato il 90.3% di anche normali, l'8.0% di immature, l'1.7% patologiche.

In conclusione desideriamo fare due considerazioni :

1. Abbiamo scelto di abbinare il metodo di Graf a quello della Scuola di Montpellier. Il primo definisce la normalità dell'anca in base alla angolatura del tetto osseo. Il secondo è più descrittivo e definisce un'anca normale in base alla copertura del tetto ed alla forma e profondità dell'acetabolo. La classificazione da noi usata è la seguente : Normali (Tipo I e IIa+ di Graf), Immature (Tipo IIa-, IIb), Patologiche (Tipo IIc e gradi successivi). Ci sembra preferibile usare questo schema semplificato, che raggruppa i casi in base ai provvedimenti operativi : nessun provvedimento, controllo con o senza posizionamento in abduzione, terapia specialistica.
2. A noi pare confermata l'utilità di uno screening ecografico per la l.c.a. alla luce della documentata frequenza di tale patologia. Non ci risulta ancora chiaro, al momento attuale, se sia preferibile uno screening alla nascita o a 2-3 mesi di vita : nel primo caso siamo stati costretti a eseguire controlli nel 40% dei bambini, nel secondo esiste il rischio di un ritardo diagnostico, importante nei casi più gravi, qualora non vengano riconosciuti all'esame clinico (nella nostra casistica, solo il 23% delle anche patologiche all'ecografia aveva un esame clinico positivo alla nascita). Verosimilmente non esiste una soluzione univoca, ma bisogna valutare vantaggi e svantaggi anche in rapporto alla situazione organizzativa del singolo centro. Da parte nostra abbiamo fatto la scelta, per ora, di eseguire un esame selettivo alla nascita e generalizzato a due mesi, in attesa di raccogliere dati ulteriori sulla bntà o meno di tale condotta.

Bibliografia essenziale :

- Graf, R. Fundamentals of sonographic diagnosis of infant hip dysplasia. J.Ped.Orthop. 4:735, 1984
Couture, A. Echographie de la hanche chez l'enfant. Axone, Montpellier, 1988

INDICE

LETTURA MAGISTRALE

- » 10 Il pediatra e il laboratorio
G. ROBERTO BURGIO

1ª Sessione

- » 15 Attualità su faringite streptococcica e malattia reumatica
E. COHEN - R. STARTARI - R. CIMAZ
- » 27 La terapia dell'artrite reumatoide oggi
F. CORONA - R. CIMAZ - M. BARDARE
- » 46 La dermatite atopica: iconografia clinica dermatologica
L. VALENZANO
- » 50 Una patologia emergente: le infezioni da Chlamydiae
C. PIETROGRANDE - M.C. GARLASCHI
- » 67 Indicazioni non convenzionali alla terapia con ormone somatotropo
G. BONA

2ª Sessione

TAVOLA ROTONDA

Il Day-Hospital: aspetti istituzionali, organizzativi e assistenziali

- » 75 Il Day-Hospital: aspetti istituzionali, organizzativi e assistenziali
E. GUZZANTI
- » 77 Aspetto normativo-istituzionale del Day-Hospital
I. SERAFIN

- Pag. 82 Aspetto organizzativo funzionale gestionale
D. COLLINA - F. MASTRILLI - C. MAZZEO - E.
GUZZANTI
- » 88 Il Day-Hospital: aspetti funzionali e strutturali
F. MASTRILLI - D. COLLINA - C. MAZZEO - E.
GUZZANTI
- » 93 Indagine conoscitiva sul Day-Hospital in Italia
F. MASTRILLI - M.C. MAZZEO - G. TRAVERSA - D. COL-
LINA - E. GUZZANTI
- » 96 L'ospedalizzazione diurna: aspetti assistenziali
R. CAPORALI - L. TAFI - R. BIAGINI
- » 103 Follow-up neuropsicocomportamentale del neonato a rischio
G. SABATINO - S. DOMIZIO
- » 113 La violenza al bambino
C. DI BATTISTA

TAVOLA ROTONDA

Aspetti attuali nell'assistenza pediatrica

- » 123 Organizzazione dei servizi pediatrici di prevenzione e terapia in
Urss
B. REZNIK
- » 127 Il pediatra: quale futuro?
M. CALVANI
- » 129 Il neonato sano in ospedale: aspetti giuridico-amministrativi e
prospettive
M. ASSUMMA

3ª Sessione

- » 135 L'iperbilirubinemia neonatale
F. RUBALTELLI - S. CAMURRI

Pag. 144 La celiachia: dal lattante all'adulto
F. BALLI

» 147 Les trasplantations pulmonaires
M. NOIRCLERC

TAVOLA ROTONDA

I vaccini: progressi e prospettive

» 153 Introduzione
E. ROSSI

» 154 Il vaccino antipertosse - Progressi e prospettive
G.M. CARAMIA - A. NOBILINI

» 162 Vaccini e vaccinazione anti-epatite B. Esperienza di nove anni del nostro Centro di vaccinazione. Proposta di Calendario Vaccinale
C. ALÙ

» 169 La vaccinazione con virus attenuati anti-morbillo, anti-parotite, antirosolia (MPR)
R. BIAGINI

COMUNICAZIONI

1ª Sessione

Infettivologia

» 183 Valutazione clinica e risposta immunologica di un nuovo vaccino antimorbilloso
P. MORETTI - A. BRANCIAROLI - A. DI FILIPPO - S. DI BATTISTA - M. DI PIETRO - C. DI BATTISTA

» 184 Incidenza della malattia reumatica (M.R.) e rapporto con infezioni faringee da streptococco beta-emolitico di gruppo A: nostra casistica nel triennio '88-'90
G. CARAMIA - R. GAGLIARDINI - G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - P. FRONTINI

- Pag. 187 Diagnosi precoce di faringotonsillite streptococcica: validità del punteggio clinico e test rapido
G. CARAMIA - E. RUFFINI - A. NOBILINI - M. VIGNINI - M. JORINI
- » 188 Linfadenopatie da mycobatteri atipici
G. CARAMIA - G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - M. JORINI - E. RUFFINI
- » 189 La febbre esantematica del Mediterraneo: casistica nella provincia di Teramo
S. DI BATTISTA - P. MORETTI - A. DI FILIPPO - A. BRANCIAROLI - P. CALAFIORE - C. DI BATTISTA
- » 190 Efficacia e tollerabilità della Rokitamicina verso l'Amoxicillina nella terapia dell'otite media acuta (OMA) in età pediatrica
G. CARAMIA - E. RUFFINI - P. OSIMANI - F. FRANCESCHINI - M. VIGNINI
- » 192 Su di un caso di pancreatite acuta da ascariidiasi
G. CARAMIA - M. VIGNINI - P. OSIMANI - A. NOBILINI - M. JORINI
- » 193 Pericardite da virus Cosackie B. Quadro clinico imponente. Descrizione di un caso clinico
N. FILOMENE - A. GUIDI - P. BUSACCA - D. CARBONI
- » 195 Vaccinazioni e HIV
G. CARAMIA - P. OSIMANI - M. VIGNINI - G. TADDEI - E. RUFFINI
- » 198 Glomerulonefrite acuta post-streptococcica: analisi retrospettiva di 25 anni
E. SALVAGGIO - L. BIANCHI - S. PULITANÒ - E. PONTARELLI - P. FERRARA
- » 200 Epidemiologia dell'infezione da HIV in pediatria: dati desunti dal registro italiano
G. CARAMIA - P. OSIMANI - M. VIGNINI - G. TADDEI - M. JORINI
- » 202 Campagna di vaccinazione antimorbillosa: l'esperienza della USL 27 - Colline metallifere (Massa Marittima). Dati parziali.
P. LA RICCA - L. SALVUCCI - S. PAOLI - M. BALDINACCI

- Pag. 205 Infezione da HIV in pediatria: casistica personale
G. CARAMIA - P. OSIMANI - M. VIGNINI - G. TADDEI
- E. RUFFINI
- » 208 Vaccinazione antiepatite B in epoca neonatale. Durata della protezione
C. RICCI
- » 210 Etiologia e terapia delle infezioni ospedaliere nei reparti di patologia neonatale
G. CARAMIA - G. TADDEI - M. JORINI - P. OSIMANI - M. VIGNINI
- » 214 Vaccinazione antiepatite B in età pediatrica. Differenze di siero conversione tra vaccino plasmaderivato e ricombinante
C. RICCI
- » 216 Diagnosi di infezione da VRS in pediatria: dosaggio immunoenzimatico per la rilevazione nell'aspirato naso-faringeo
G. CARAMIA - F. FERRARI - G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - M. VIGNINI
- » 218 Ruolo della Chlamidya Trachomatis nelle uveiti in età pediatrica
M.C. GARLASCHI - C. PIETROGRANDE - A. DESANA - E. COHEN - F. CORONA
- » 219 Incidenza delle infezioni nosocomiali nei reparti di patologia neonatale
G. CARAMIA - G. TADDEI - M. JORINI - M. VIGNINI - M.P. CATALANI
- » 222 Confronto fra directigen RSV ed immunofluorescenza diretta (IF) per la diagnosi di infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS)
F. CONIO - M.C. GARLASCHI - F. RUSCONI - S. SIDERI - R.M. DELLE PIANE - P. SALICE - F. VAROTTO
- » 223 Le salmonellosi in età pediatrica: nostra casistica negli ultimi 11 anni
G. CARAMIA - P. FRONTINI - G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - E. RUFFINI

Immunologia

- Pag. 224 Porpora trombocitopenica idiopatica (PTI): nostra casistica negli ultimi cinque anni
G. CARAMIA - F. FRANCESCHINI - G. D'ANGELO - F. GAGLIARDINI - P. OSIMANI
- » 225 Immunoglobuline anti-Rh (D) nel M. di Werlhof: la teoria del bersaglio innocente
D. MADDALONI - R. GRASSI - S. GREGORINI - P. BOLSONETTI - A. DEALES - F. FRACASSINI
- » 226 Descrizione di un caso clinico di emoglobinopatia HbC/HbS.
S. DI PILLO - C. D'AMARIO - S. D'ERRICO - B. CAMPEGGIA - D. ZAPPALORTO - E. TUCCI - S. MENÈ
- » 228 La patologia articolare di più comune riscontro nel bambino: revisione della casistica degli ultimi cinque anni
P. RAVAGLIA - F. LATTANZI - E. LUNIEW - A.G. NANNI - A.M. GIACCHETTA - G. ROSSI
- » 231 Trattamento con eritropoietina nell'anemia associata ad artrite reumatoide infantile
M. MAZARESE - F. CORONA - C. TULIPANO - M. FURIA - G. MONTINI - E. COHEN - M. BARDARE
- » 232 Terapia con methotrexate nell'artrite reumatoide infantile: valutazione dei parametri clinici e di laboratorio
M.C. ROGNONI - F. CORONA - I. ZANOTTI - R. CIMAZ - E. COHEN - M. BARDARE
- » 233 Immunoglobuline per via endovenosa ad alte dosi nell'artrite reumatoide infantile: follow up in 6 casi
M. MAZARESE - F. CORONA - M. DE VIO - C. BONFANTI - E. COHEN - M. BARDARE
- » 234 Trattamento con altissime dosi di immunoglobuline e.v. della S. di Kawasaki
R. BIAGINI - E. MIGALI - A.R. FIFI - D. MARIOTTI
- » 235 Impiego delle immunoglobuline e.v. nel trattamento della Sindrome di Guillan-Barrè
R. BIAGINI - R. TIGNANI

- Pag. 236 Ipogammaglobulinemia con assenza di linfociti B: descrizione di due casi con esordio tardivo
M.C. VENTURI - D. GUARNERI - G.P. PROVESI - M.R. CAJANI - M.C. PIETROGRANDE
- » 237 Eosinofili ed Ige nella predisposizione dell'atopia: una concordanza da dimostrare
D.GUERRINI - R. CASTELLINI - S. BRANDI - S.R. INDRACCOLO
- » 239 Ipogammaglobulinemia comune variabile: descrizione di un caso
G. CARAMIA - M. JORINI - G. TADDEI - M.A. BARTOLUCCI - P. OSIMANI
- » 241 Infezioni respiratorie recidivanti e deficit delle sottoclassi delle IgG in età pediatrica.
M.C. VENTURI - A. ROSSI - DELLE PIANE R.M. - M.G. ROCCA - A. DESANA - E. CATTANEO - M.C. PIETROGRANDE.
- » 244 Valutazione clinica e risposta immunologica di un nuovo vaccino antimorbilloso
P. MORETTI - A. BRANCIAROLI - A. DI FILIPPO - S. DI BATTISTA - M. DI PIETRO - C. DI BATTISTA

Endocrinologia

- » 245 Influenze ormonali sull'attività endocrina del timo nello sviluppo post-natale
E. MOCCHEGIANI - P. PAOLUCCI - E. CACCIARI - F. BALSANO - G. CARAMIA - N. FABRIS
- » 247 Predizione della statura definitiva: confronto fra i metodi TW2 e TW Mark II nelle basse stature familiari
G. CARAMIA - E. RUFFINI - M. JORINI - G. TADDEI - R. GAGLIARDINI
- » 249 La crescita del neonato piccolo per l'età gestazionale: esperienza nel territorio della U.S.L. 14 delle Marche
C. PANFOLI - L. BONAZZA - S. BECCACECE - G. CARDINALE - V. CHERUBINI - R. PECORA - E. BARTOLOTTA

- Pag. 250 Crescita di bambini asmatici trattati con Beta-2-stimolanti
R. PECORA - V. CHERUBINI - C. PANFOLI - G. CARDINALE - L. MAZZEI - S. BECCACECE - E. BARTOLOTTA
- » 251 Validità del test al glucagone nella valutazione della riserva ipofisaria di GH
G. CARDINALE - E. GHIGO - E. BARTOLOTTA - E. IMPERIALE - D. COCCHI - V. CHERUBINI - L. GUAZZAROTTI - R. PECORA - C. PANFOLI - M.R. VALETTO - J. BELLONE - E. MAZZA - F. CAMANNI
- » 252 L'impiego del computer nel centro di diabetologia pediatrica
V. CHERUBINI - L. GUAZZAROTTI - S. TULLIO - G. CARDINALE - R. PECORA - C. PANFOLI - F. PANICARI - E. BARTOLOTTA
- » 253 Il diabete nella fibrosi cistica: ruolo degli anticorpi antiinsulina pancreatica (ICA) ed incidenza delle turbe del metabolismo glicidico
G. CARAMIA - R. GAGLIARDINI - M. JORINI - E. RUFFINI - R. RICCIOTTI

2ª Sessione

Neonatologia

- » 256 Nutrizione del neonato di peso molto basso: apporti idrico e calorico nei primi 15 giorni di vita
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - R. FREDDURA
- » 258 Nutrizione del neonato di peso molto basso: risultati ottenuti tramite alimentazione naso-gastrica continua
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - R. FREDDARA
- » 261 Neonati da madre con Les ed anticorpi antifosfolipidi positivi: descrizione di due casi clinici
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - R. FREDDARA - H. VALENSISE - C. ROMANINI - G. POMPONIO - A. CORVETTA

- Pag. 263 Valutazione dell'emissione spettrale di apparecchiature per la fototerapia dell'ittero neonatale
M. LOMBARDI - C. PANTALONE - G. PROCACCINI - G. GIOVANNETTI
- » 264 Iperglicemia neonatale con segnalazione di un caso atipico
M. GIAMMATTEI - G. QUINTINI - R. IANTORNI - A.M. CASCIATI - T. RICCI
- » 265 Impiego delle gammaglobuline iperimmuni anti cytomegalovirus (CMV) in un neonato con infezione congenita
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - R. FREDDARA

Psicologia

- » 267 «Voi che siete grandi non siate sordi alla nostra voglia di star bene» — I bambini
A.M. BRIGANTI
- » 269 Come il consumo ed il consumismo abusano nel mondo dei piccoli e dei ragazzi
A.M. BRIGANTI
- » 271 Dicono di amarci eppure ci sentiamo bambini maltrattati
A.M. BRIGANTI

Patologia malformativa

- » 273 Un caso di stenosi congenita del coledoco
G. CARAMIA - D. LOMIENTO - G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - M. VIGNINI - R. LUCCHI - A. MARTINO
- » 275 Le malformazioni congenite: epidemiologia presso la divisione di pediatria- neonatologia dell'ospedale "G. Salesi" di Ancona dal 1983 al 1990
G. CARAMIA - G. TADDEI - P. OSIMANI - R. GAGLIARDINI - M. JORINI

- Pag. 278 Cromosoma 5 ad anello: descrizione di un caso
M.V. MIGLIORI - P. BONAZZI - A. PETTINARI - P. POSTACCHINI - E. BARTOLOTTA - V. CHERUBINI - G. CARDINALE
- » 279 Cromosoma 14 ad anello: follow up a 12 mesi di età
G. CARAMIA - G. D'ANGELO - F. FRANCESCHINI - M.A. BARTOLUCCI - A. NOBILINI
- » 280 Atresia biliare nel neonato
N. FILOMENI - P. SIGNORETTI - F. ROSSI - A. GUIDI - D. CARBONI - M. DOMENICHINI
- » 283 La Sindrome oculo-cerebro-renale: contributo casistico
G. RIPANTI - R. IANTORNI - M. GIAMMATTEI - M.L. TORDINI - G.F. FRANCHI - T. RICCI
- » 284 Sindrome del 1° e 2° arco branchiale: descrizione di un caso clinico
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - R. FREDDARA
- » 286 Sindrome oculo-dento-digitale (ODD): descrizione di un caso clinico diagnostico alla nascita
G. CARAMIA - G. BRUNELLI - M.P. CATALANI - R. FREDDARA
- » 288 Linfedema congenito di gamba e piede dx in bambina di 7 mesi
L. LEONE - P.F. IPPOLITI
- » 290 Malformazioni ano-rettali ed anomalie associate contributo casistico originale
A.M. CASCIATI - G. QUINTINI - M.L. TORDINI - G. RIPANTI - T. RICCI
- » 291 Linfangioma cistico del mediastino
N. FILOMENI - A. GUIDI - P. SIGNORETTI
- » 293 Trasposizione dei grossi vasi (TGV): caso clinico
D. GUERRINI - R. CASTELLINI - G. BOCCI - B. CODERONI
- » 295 Nuovo caso di sequenza sirenomelica in gemello monozigote
R. CAPORALI - M. MORELLI

- Pag. 296 Igroma cistico fetale. Descrizione e considerazioni su di un caso clinico
P.F. PERRI - A. MERCURI - A. CORNELI
- » 299 Sindrome di Klinefelter variante 49XXXXY. Descrizione di un caso clinico
P.F. FERRI - A. MERCURI - A. CORNELI

Neurologia

- » 301 Calcificazioni cerebrali, epilessia, celiachia
L. PIATTELLA - N. ZAMPONI - C. CARDINALI
- » 304 Screening per comizialità e calcificazioni endocraniche: risultati preliminari su una popolazione celiaca
G. CARAMIA - R. GAGLIARDINI - G. D'ANGELO - E RUFFINI - G. TADDEI - F. FRANCESCHINI
- » 306 I papillomi dei plessi corioidei nell'infanzia
L. PIATTELLA - F. PAURI - U. PASQUINI - L. PORFIRI - M.A. TAVONI - A. RIZZO - I. PAPO
- » 309 Diagnosi prenatale e condotta terapeutica in un neonato con cisti aracnoidea della cisterna magna. Descrizione di un caso
F. PAURI - H. VALENSISE - C. CIVITELLA - I. PAPO - C. ROMANINI

3ª Sessione

Broncopneumologia

- » 312 Frequenza e sensibilità ad antibatterici di germi isolati dall'escreato di pazienti seguiti presso il centro fibroci cistica dell'ospedale Salesi di Ancona nell'anno 1990
G. CARAMIA - R. GAGLIARDINI - P. FRONTINI - A. PETTINARI - L. PIETRONI - T. BRASILI

- Pag. 315 Riduzione della viscosità dell'escreato bronchiale di pazienti fibrocistici dopo terapia con farmaci mucolitici
G. CARAMIA - A. NOBILINI - G. TADDEI - M.A. BARTOLUCCI - R. GAGLIARDINI - L. PIETRONI - T. BRASILI
- » 317 Utilità dell'impiego della viscosimetria nello studio dei secreti bronchiali
G. CARAMIA - A. NOBILINI - E. RUFFINI - M.A. BARTOLUCCI - R. GAGLIARDINI
- » 319 Validità e limiti dei principali tests diagnostici nell'asma infantile: nostra casistica nell'anno 1990
G. CARAMIA - F. FRANCESCHINI - G. D'ANGELO - G. TADDEI - A. NOBILINI

Farmacologia

- » 320 La via intraossea nell'emergenza pediatrica. Descrizione di un caso e revisione della letteratura
G. GHIRGA - P. GHIRGA - A. PRESTI
- » 324 Chlorpheniramine I.M. and I.V. Promptly relieved dystonic symptoms caused by metoclopramide in two patients
G. GHIRGA - P. GHIRGA - C. PALAZZI - A. PRESTI
- » 327 Algorithmic approach to pharmacological treatment of pediatric pathological tachycardia with a QRS duration at the upper limit of normal values for age that could be either supraventricular or ventricular tachycardia.
G. GHIRGA - P. GHIRGA - A. PRESTI
- » 330 Su un caso di avvelenamento acuto da nicotina con crisi convulsiva piridossina-dipendente
G.B. CAMPEGGIA - S. D'ERRICO - D. ZAPPALORTO
- » 331 Sindrome di Nicolau. Descrizione di un caso
S. D'ERRICO - G.B. CAMPEGGIA - D. ZAPPALORTO
- » 334 Intossicazione cronica da Beta-Carotene
P. BOLZONETTI - S. GREGORINI - A. DEALES - R. GRASSI - D. MADDALONI - S. LATINI

Chirurgia

- Pag. 336 Il testicolo non palpabile: attuali orientamenti diagnostici e terapeutici
A. MARTINO - L. MASTROIANNI - D. LOMIENTO
- » 340 Il papilloma vescicale in età pediatrica. Descrizione di un caso
A.R. RIZZO - G. PIERONI - V. BOLLI - M.C. PUPILLO - A. MARTINO
- » 343 Ittiosi semplice. Descrizione di un caso in un neonato
A. CAUCCI - S. TUZI GALLO
- » 345 Il bambino con dolori addominali: nostra casistica nell'anno '89
S. SOROSH - G. CARDONI - G. D'ANGELO - G. CARAMIA
- » 347 Le corde tendinee cardiache aberranti in età pediatrica casistica ed implicazioni cliniche
M. FALEBURLE - D. GUERRINI - R. CASTELLINI - M.G. BAGLIONI
- » 349 Saturimetria in pediatria: esperienza personale
D. GUERRINI - R. CASTELLANI

Diagnostica

- » 350 L'addome acuto in pediatria: indicazioni e limiti dell'ecografia
V. BOLLI - G. PIERONI - M.C. PUPILLO - A.R. RIZZO - P. BUSLACCHI
- » 355 Case report: aspetti ecoencefalografici in un caso clinico di infezione prenatale da cytomegalovirus
M.C. PUPILLO - A.R. RIZZO - V. BOLLI - G. PIERONI
- » 358 Tumori cerebrali nel 1° anno di vita: caratteristiche e tecniche di imaging
A.R. RIZZO - G. PIERONI - M.C. PUPILLO - V. BOLLI

- Pag. 362 L'ecografia nell'anca dolorosa del bambino
G. PIERONI - A.R. RIZZO - M.C. PUPILLO - V. BOLLI
- » 365 Ecografia delle anche: considerazioni su 2810 casi nel corso del
1990
P. CHIODINI - N. ROMEO - A. CECCHINI

Finito di stampare
nel mese di maggio 1991
presso la tipografia Emmepiesse
via Isonzo, 200 - Ancona